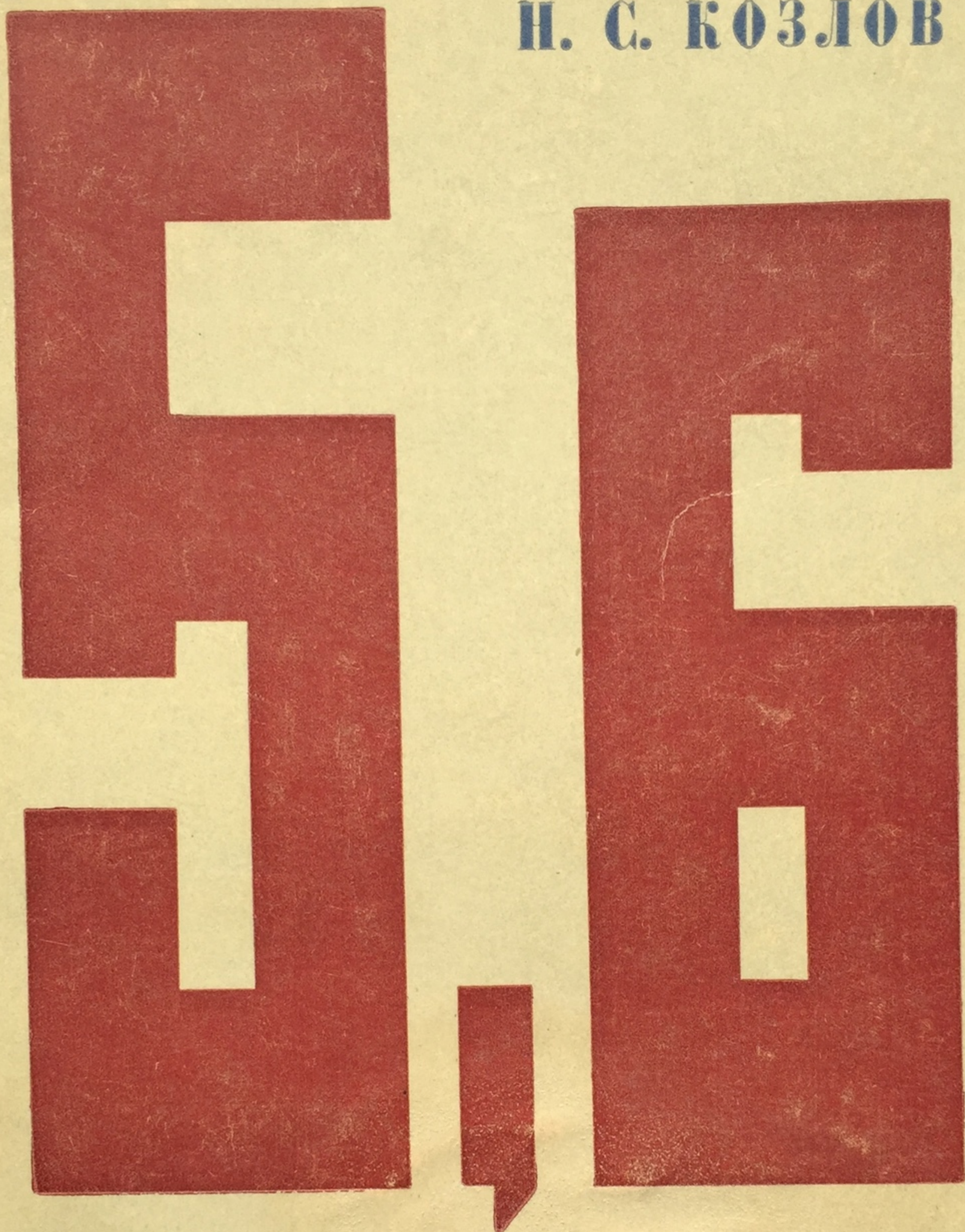


547

K59

Н. С. КОЗЛОВ



БЕНЗОХИНОЛИНЫ

Бк 507

547.8

547
559

Н.

БЕНЗО

633 1/2

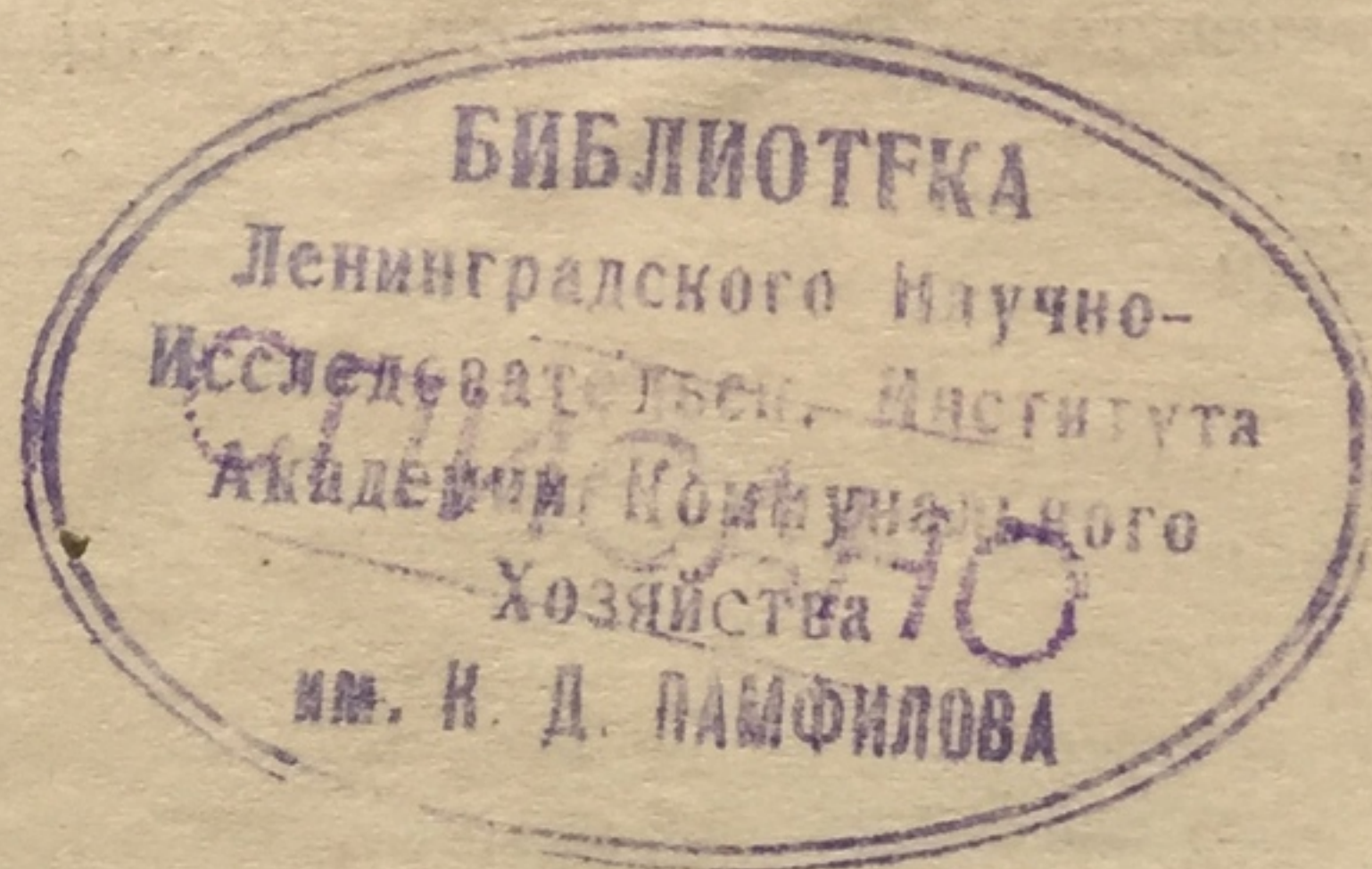
ИЗДАТЕЛЬ

547
K59

Н. С. КОЗЛОВ

5,6- БЕНЗОХИНОЛИНЫ

633.110



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА И ТЕХНИКА»
МИНСК 1970

83

УДК 547.851.832

Козлов Н. С. 5,6-бензохинолины.
Мн., «Наука и техника», 1970 г., стр.
136.

В работе описываются все существующие в настоящее время основные способы получения 5,6-бензохинолинов и их производных, известные в отечественной и зарубежной литературе. В основном материал книги построен на изложении работ автора по синтезу 5,6-бензохинолиновых оснований. Приводятся данные о синтезе лизергиновой кислоты — природного соединения, производного 5,6-бензохинолина и синтеза аналогов лизергиновой кислоты, обладающих разнообразной физиологической активностью.

Таблиц 11. Библиографий — 269 назв. Рисунков 4.

Предназначена для научных работников, занимающихся синтезом азотистых гетероциклов.

2-5-3
123-70

Несмотря на
ний хинолиново
рывно возрастае

Такое полож
родных и синте
ний открывает н
зования в разли

Установлено,
широким спектр
них найдены сое
ной, противоопух
кулезной активн
вовоспалительны

Хинолиновые
исходными веще
телей, фотосенси
катализаторов по
менение хинолин
сельском хозяйст
ров роста. С каж
менения хинолин
ряется.

В настоящее
способы получе
мощью которых
веществ хинолино

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
Номенклатура бензохинолинов	5
Основные методы синтеза производных 5,6-бензохинолина	9
Синтез производных 5,6-бензохинолина путем каталитической конденсации азометинов с кетонами	28
Синтез метил- и арилпроизводных 5,6-бензохинолина	44
Синтез стирилпроизводных 5,6-бензохинолина	51
Синтез многоядерных гетероциклических соединений	59
Синтез производных 5,6-бензохинолина с конденсированными циклами	69
Синтез карбонильных производных 5,6-бензохинолина	79
Синтез аминов 5,6-бензохинолинового ряда и их производных	84
ИК- и УФ-спектры производных 5,6-бензохинолина	91
Пути практического использования производных 5,6-бензохи- нолина	99
Литература	114
Приложение	125

ПРЕДИСЛОВИЕ

Несмотря на многочисленные исследования соединений хинолинового ряда, интерес к их изучению непрерывно возрастает с каждым годом.

Такое положение объясняется тем, что изучение природных и синтетически полученных хинолиновых оснований открывает новые перспективы их широкого использования в различных областях науки и техники.

Установлено, что хинолиновые соединения обладают широким спектром физиологического действия. Среди них найдены соединения, обладающие противомаларийной, противоопухолевой, канцерогенной и противотуберкулезной активностью, местноанестезирующим и противовоспалительным действием.

Хинолиновые соединения оказались весьма ценными исходными веществами в синтезе разнообразных красителей, фотосенсибилизаторов — цианиновых красителей, катализаторов полимеризации и т. д. Рекомендуется применение хинолиновых оснований для использования в сельском хозяйстве в качестве гербицидов и стимуляторов роста. С каждым годом область практического применения хинолиновых препаратов непрерывно расширяется.

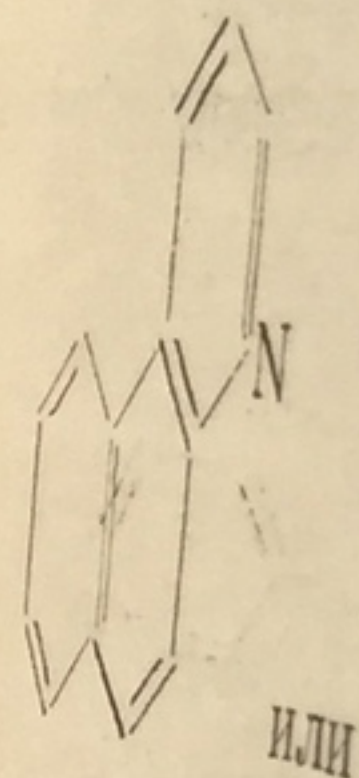
В настоящее время разработаны самые различные способы получения хинолиновых соединений, с помощью которых осуществлен синтез большого числа веществ хинолинового ряда. Представление о получении и применении хинолиновых оснований можно получить по данным реферативных журналов, в которых только за 1968 г. указано более одной тысячи вновь синтезированных соединений.

В настоящее время исследования в области химии хинолина осуществляются в самых различных направлениях. Проводится изучение сложной химической природы хинолиновых соединений с помощью современных физических и физико-химических методов исследования, детально изучаются механизм реакций синтеза и связь между реакционной способностью и строением молекул хинолиновых оснований. Много исследований проводится в области синтеза соединений хинолинового ряда с целью получения веществ, имеющих практическую ценность.

Среди многочисленных соединений хинолинового ряда значительно меньше изучены 5,6-, 6,7- и 7,8-бензохинолины и совершенно незначительно — многоядерные производные хинолина. Являясь химическими аналогами хинолина, по сравнению с ним молекулы бензохинолинов или хинолиновых соединений с большим числом конденсированных бензольных циклов благодаря наличию новых конденсированных циклов имеют более сложное химическое строение, большее число сопряженных π -связей и значительно большую площадь, занимаемую молекулой. Но, как известно, все эти факторы оказывают решающее влияние на физические и химические свойства молекулы. Наличие большого числа бензольных ядер позволяет осуществлять реакции, характерные для ароматических соединений, а наличие пиридинового цикла — реакции, характерные для этого класса гетероциклов. Все это открывает широкие возможности для синтеза новых соединений, так как благодаря своей особой химической природе они способны участвовать в самых различных химических реакциях, что дает основание ожидать появления у соединений бензохинолинового ряда и соединений с конденсированными циклами целого ряда новых физических и химических свойств, интересных с научной и практической точки зрения.

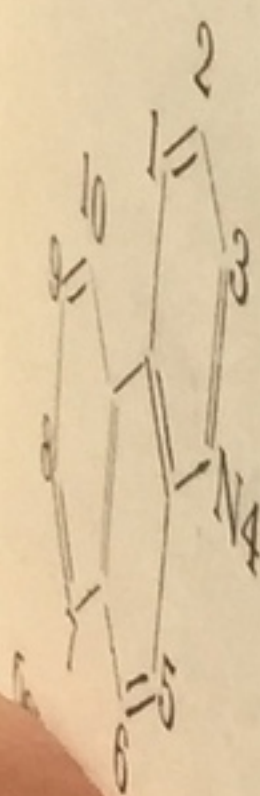
Первая попытка выделить химию бензохинолина в самостоятельный раздел химии гетероциклов была сделана Л. Уоллсом [1]. Но сведения о бензохинолинах, приведенные в этой книге, уже не отражают современного развития этой области знания.

Бензохинолины
в молекуле кото-
рых сконден-



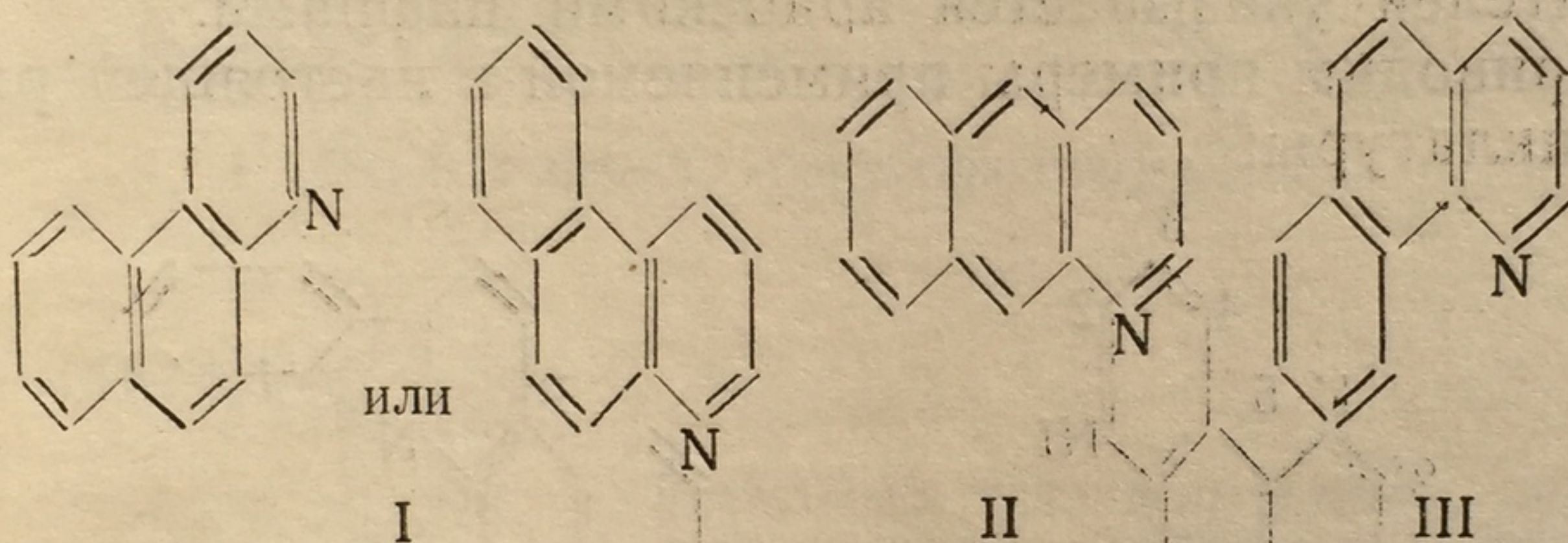
I

Так как исходные хинолины явились с-
тах бензохинолины н
Позднее эти соедине-
первое — 5,6-бензохин-
третье — 7,8-бензохин-
свои названия и по се-
ких химических журна-
Начиная с 1937 г.
туре бензохинолины п-
ные названия и иную н-



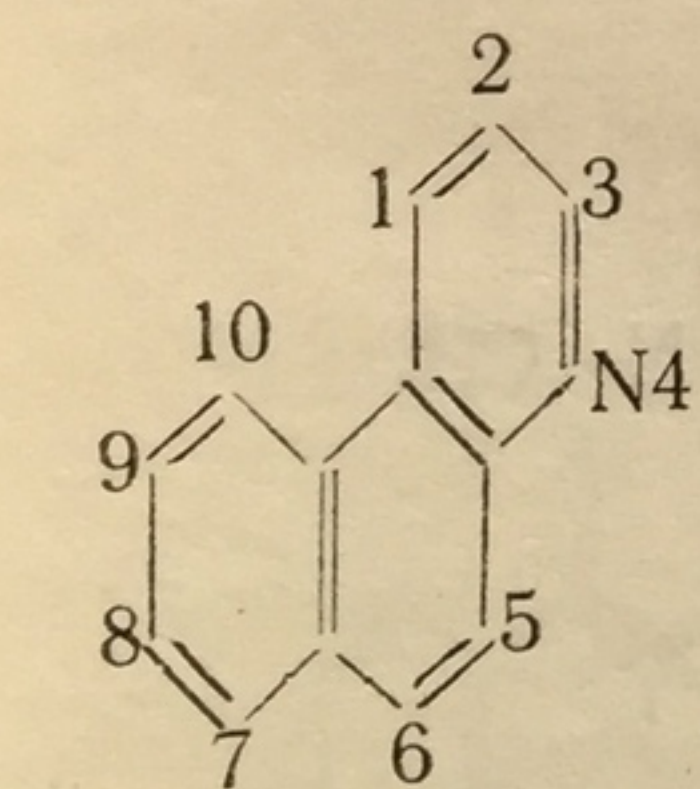
НОМЕНКЛАТУРА БЕНЗОХИНОЛИНОВ

Бензохинолины существуют в форме трех изомеров, в молекуле которых бензольное ядро в различных положениях сконденсировано с хинолиновым кольцом

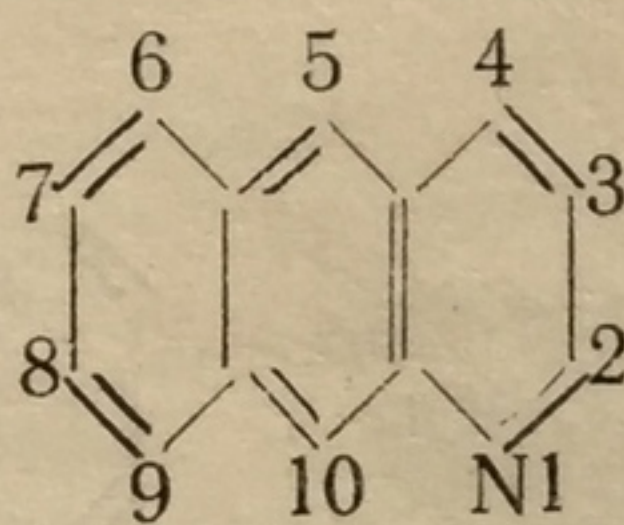


Так как исходными продуктами для синтеза бензохинолинов явились α - и β -нафтиламины, в ранних работах бензохинолины назывались α - и β -нафтохинолинами. Позднее эти соединения получили следующие названия: первое — 5,6-бензохинолин, второе — 6,7-бензохинолин и третье — 7,8-бензохинолин. Эти соединения сохранили свои названия и по сей день главным образом в немецких химических журналах.

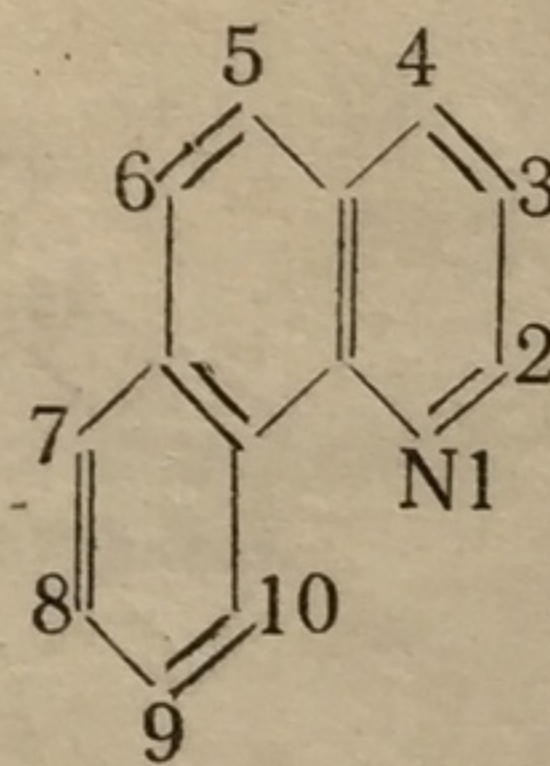
Начиная с 1937 г. в американской научной литературе бензохинолины получили несколько видоизмененные названия и иную нумерацию атомов, а именно



бензо (f) хинолин



бензо (g) хинолин



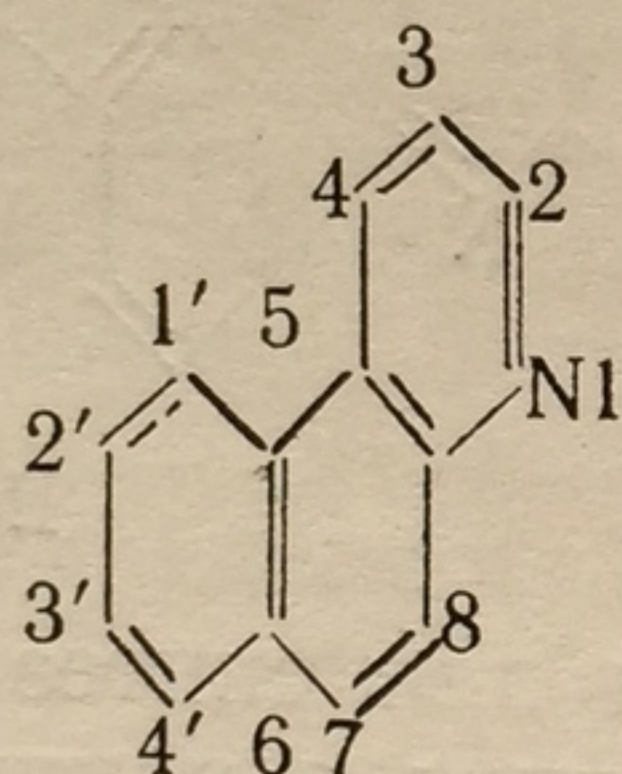
бензо (h) хинолин

Иногда бензохинолины рассматривают как азапроизводные их карбоциклических изостеров. В таком случае 5,6-бензохинолин называется 1-азафенантреном, 6,7-бензохинолин — 1-азаантраценом, а 7,8-бензохинолин — 4-азафенантреном.

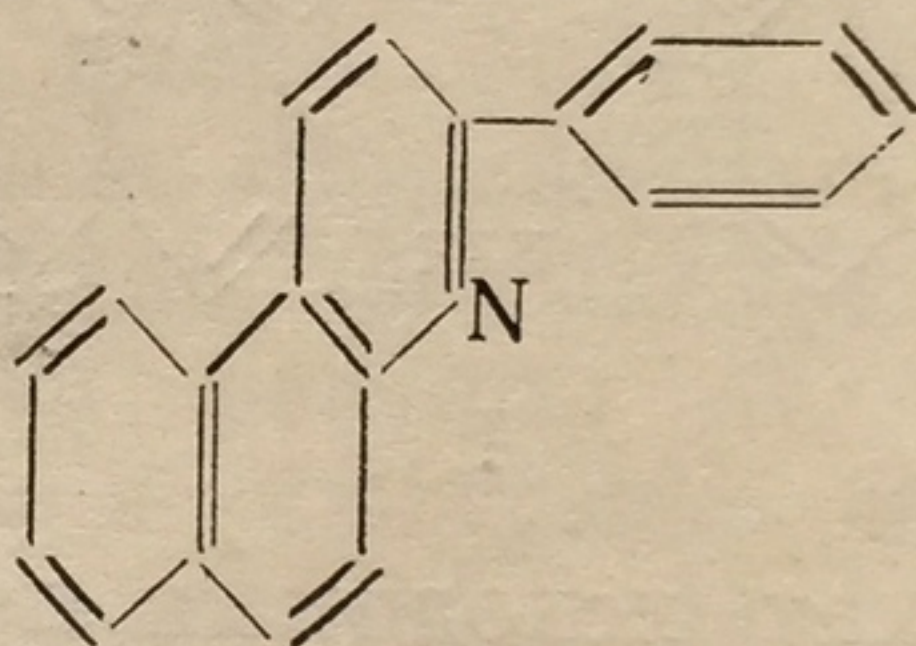
В отечественной химической литературе для названия бензохинолиновых соединений применяют самые различные принципы, что вносит некоторую путаницу в этот вопрос.

В своих работах для обозначения производных 5,6-бензохинолина мы руководствовались следующими правилами: нумерация начинается с атома азота, а затем углеродные атомы обозначаются по общепринятой системе нумерации хинолинового ядра. Положение заместителей указывается арабскими цифрами.

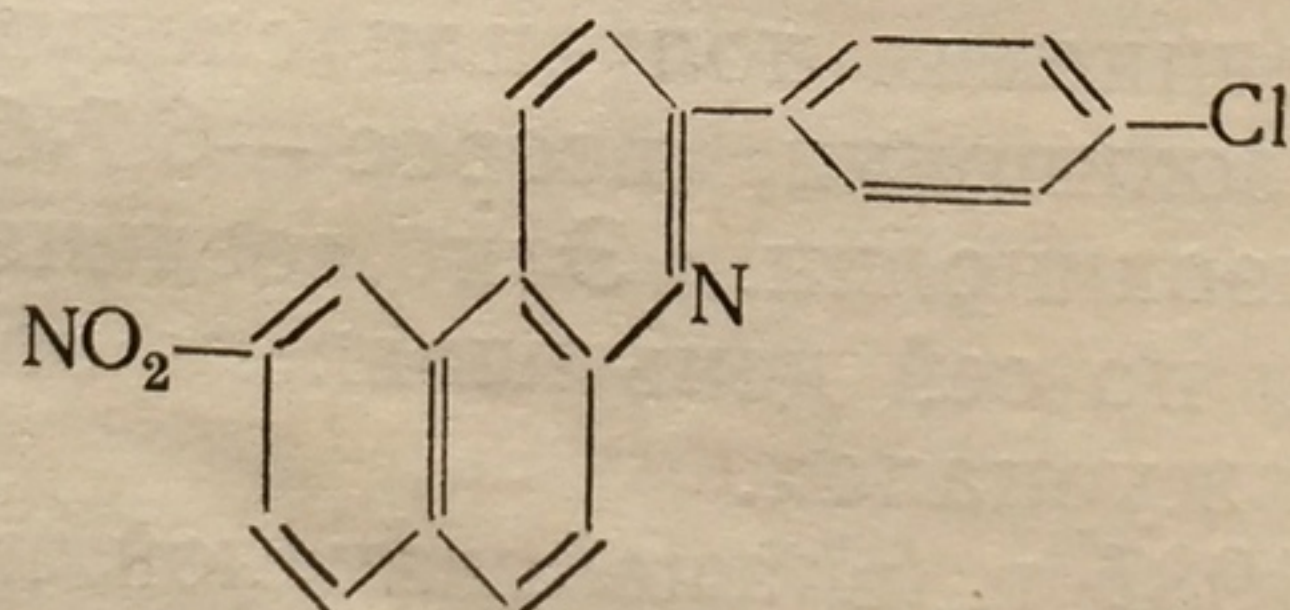
Приводим примеры применяемой в настоящей работе номенклатуры:



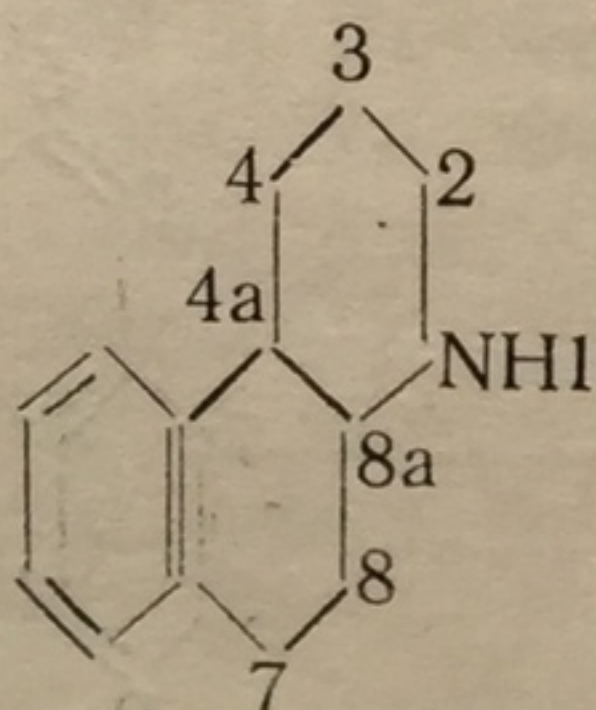
5,6-бензохинолин



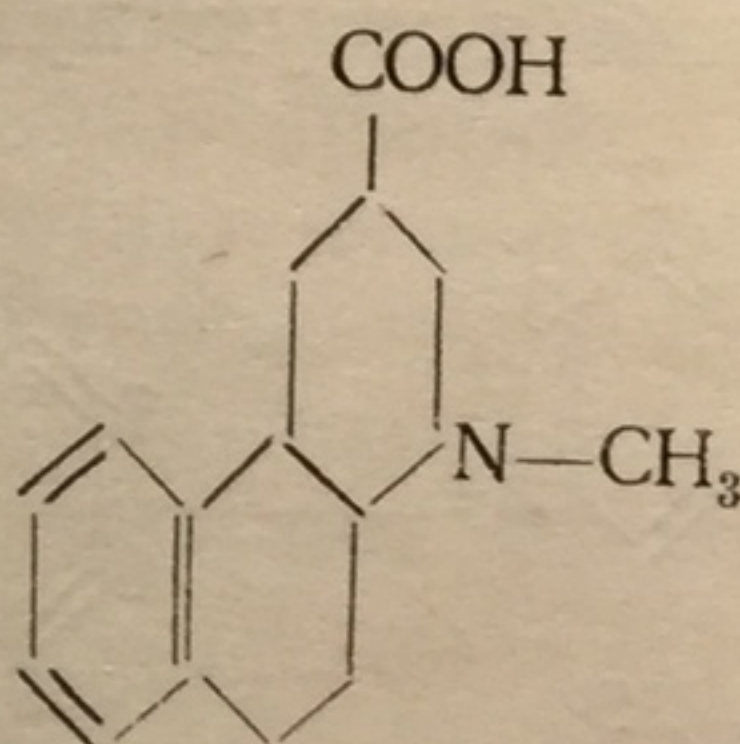
2-фенил-5,6-бензохинолин

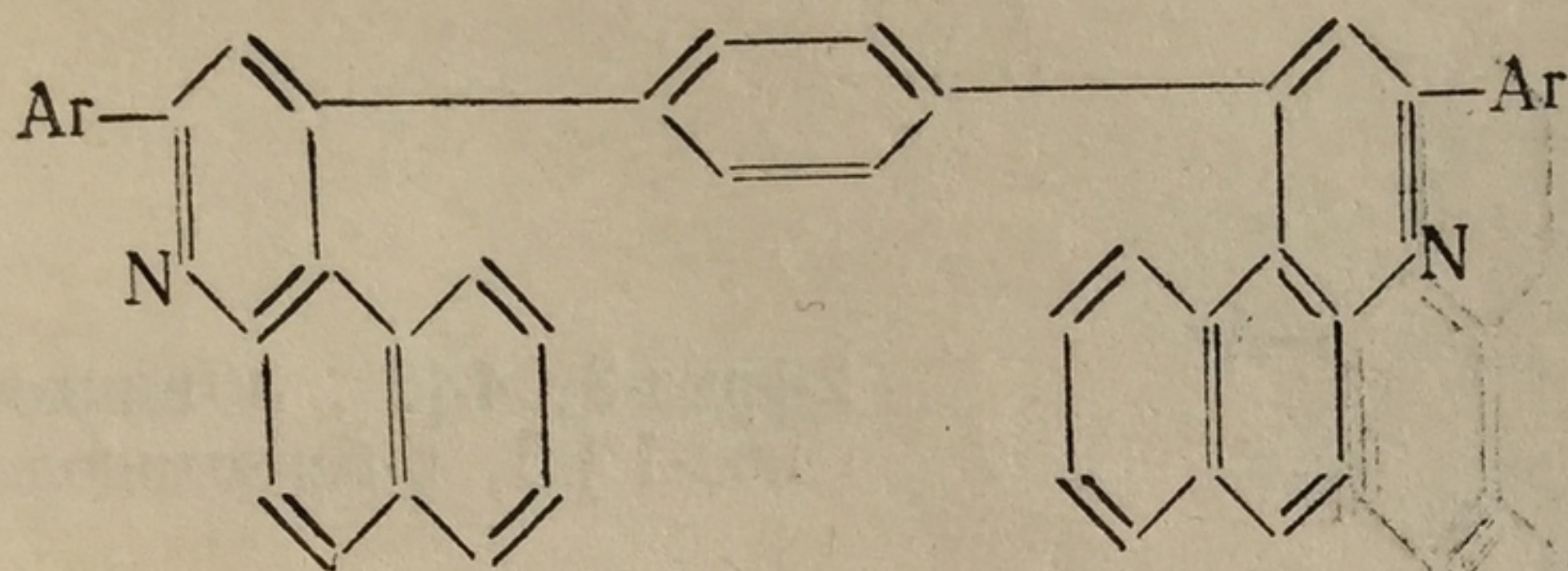


2'-нитро-2-(*n*-хлорфенил)-5,6-бензохинолин

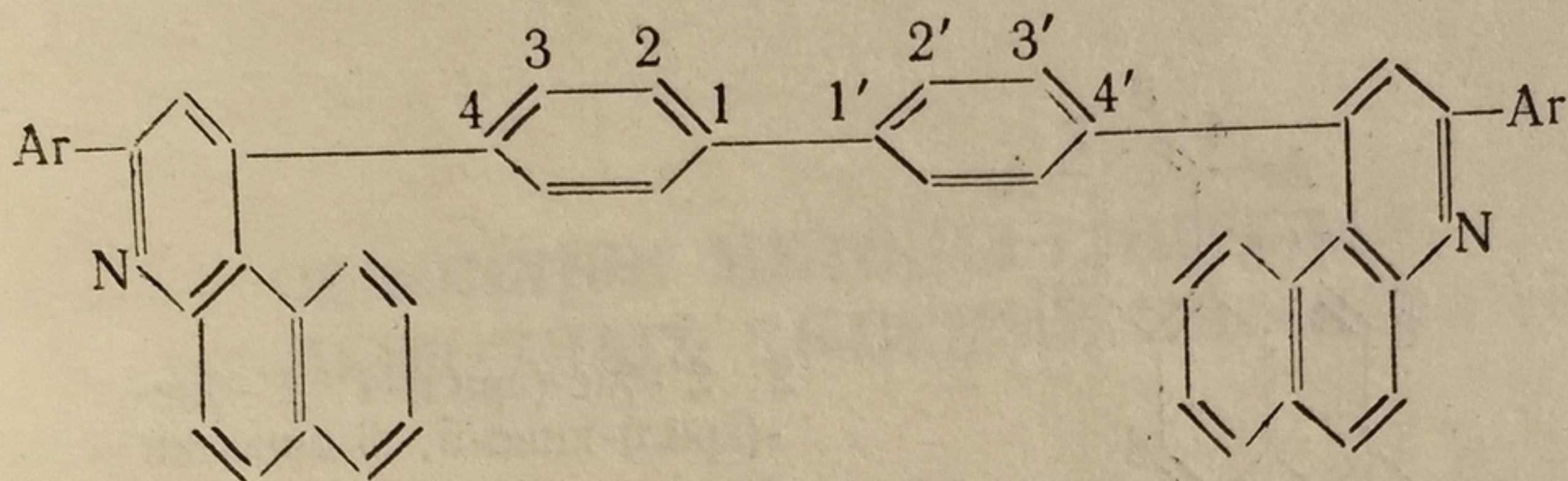


1-метил-1, 2, 3, 4, 4а, 7, 8, 8а-октагидро-5, 6-бензохинолин-3-карбоновая кислота

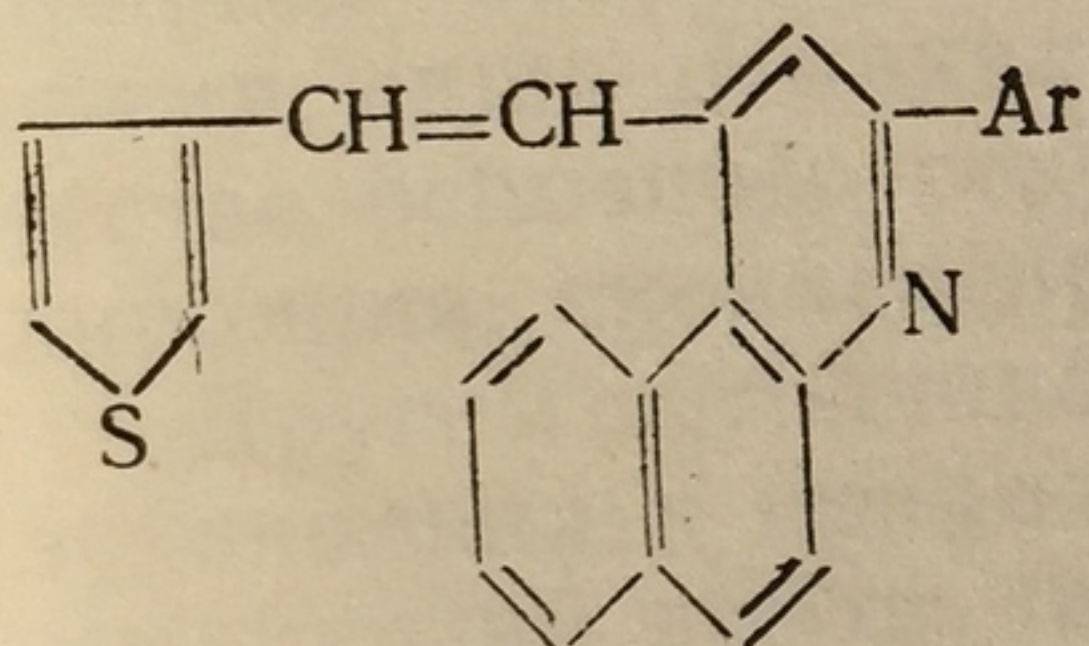




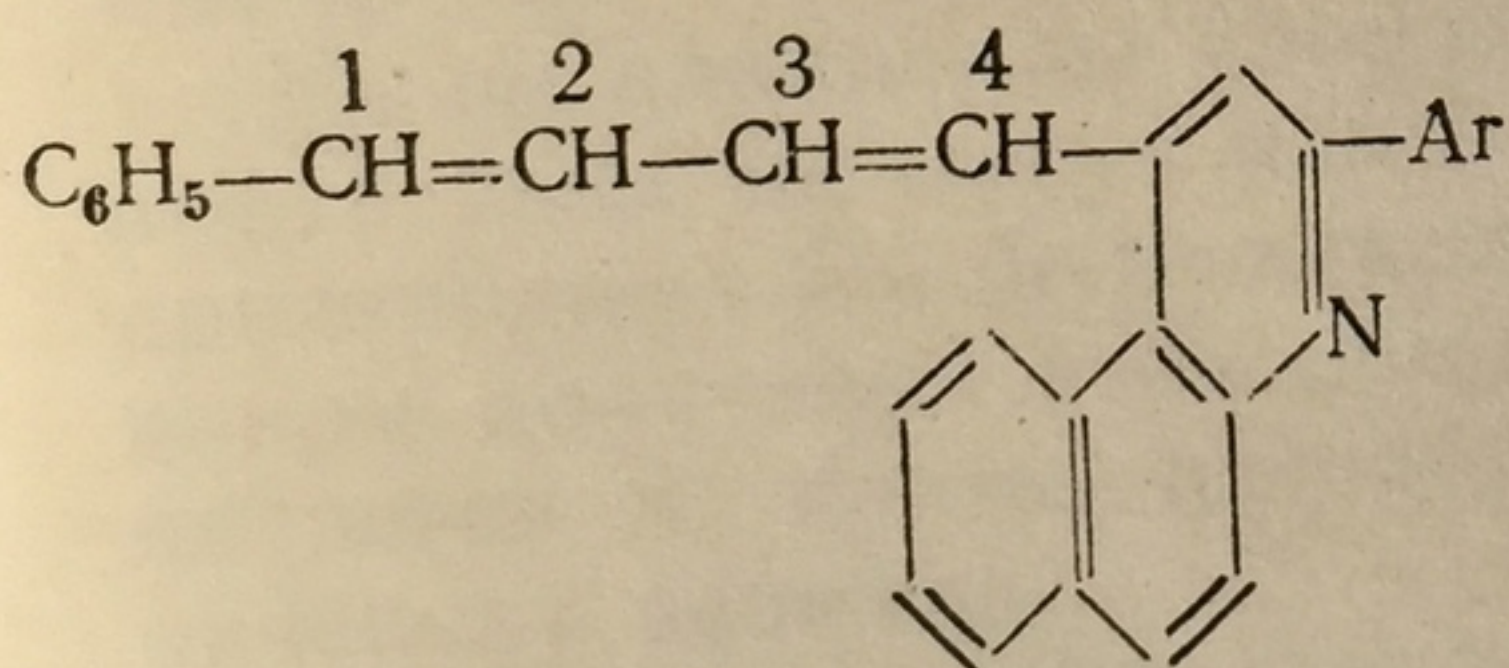
n-[бис-4-(2-арил-5,6-бензохинолил)]-бензол



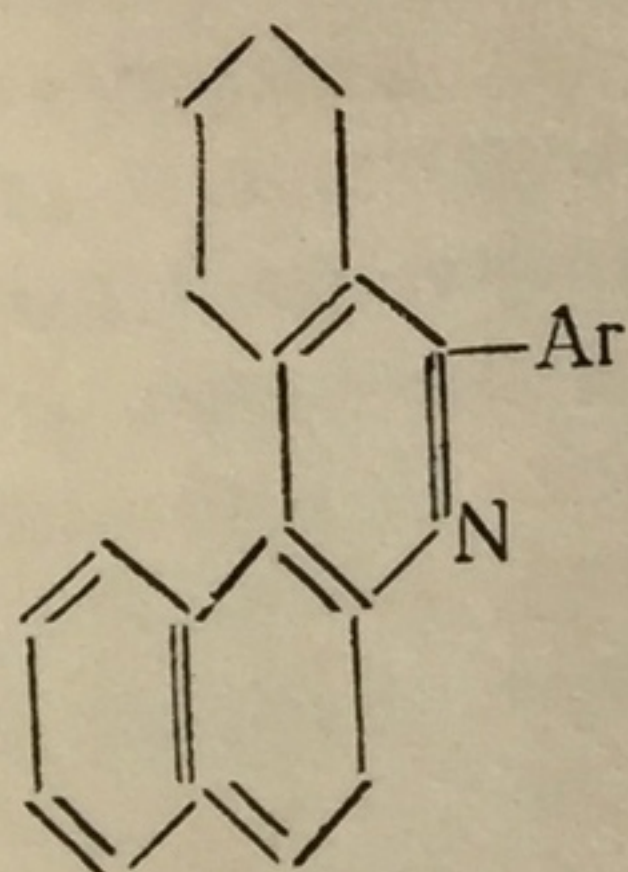
4, 4'-[бис-4-(2-арил-5,6-бензохинолил)]-дифенил



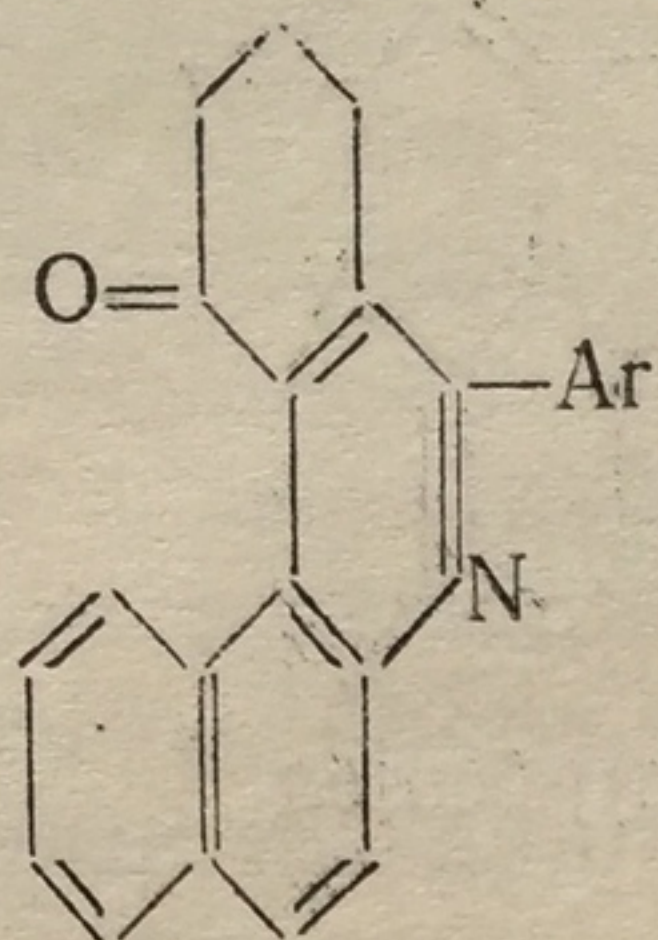
2-арил-4-(3-тенилиден)-метил-5, 6-бензохинолин или 1-(2-тиенил)-2-[4-(2-арил-5, 6-бензохинолил)]-этилен



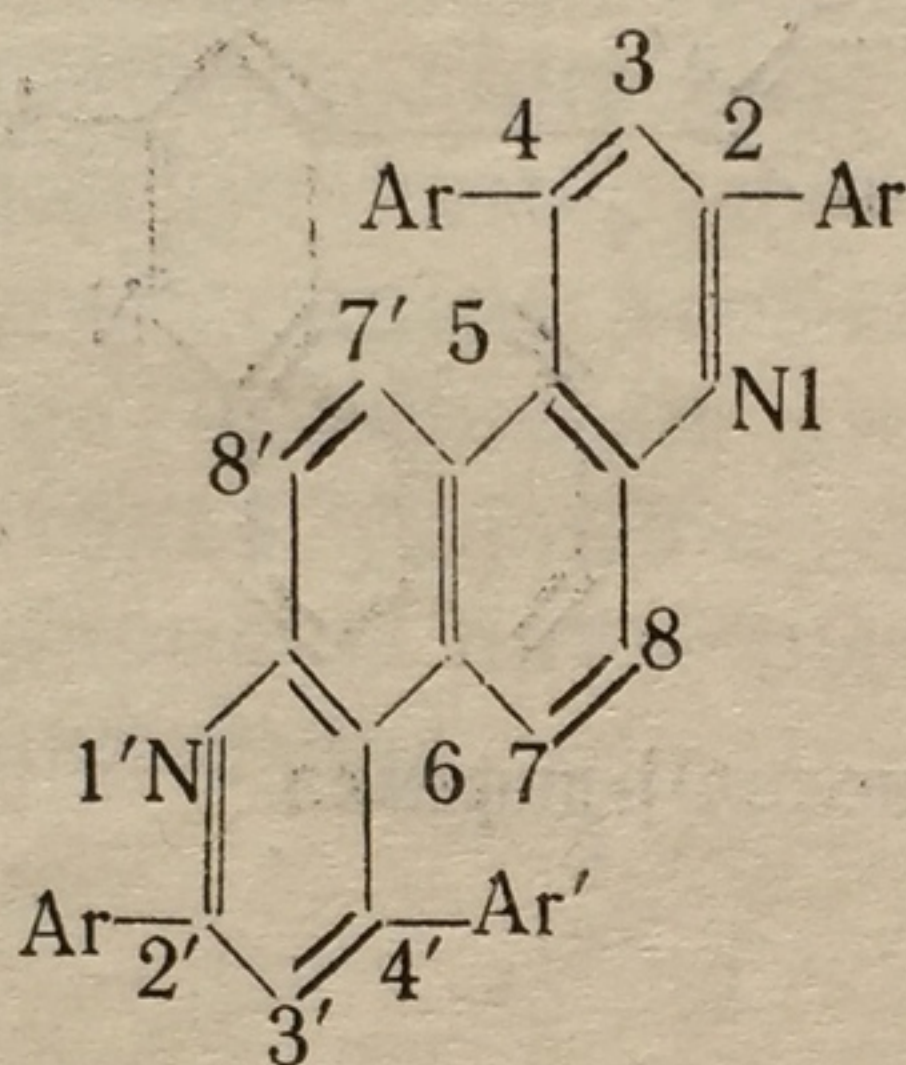
1-фенил-4-[4'-(2-фенил-5, 6-бензохинолил)]-бутадиен-1, 3 или 2-арил-4-(циннамилиден)-метил-5, 6-бензохинолин



2-арил-3,4-(1', 2'-циклогексен)-5, 6-бензохинолин



2-арил-3, 4-[2', 3'-циклогексе-
нон-1']-5, 6-бензохинолин



2, 2'-бис-(арил)-4, 4'-бис-
-(арил)-хино-5, 6-хинолин

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ 5,6-БЕНЗОХИНОЛИНА

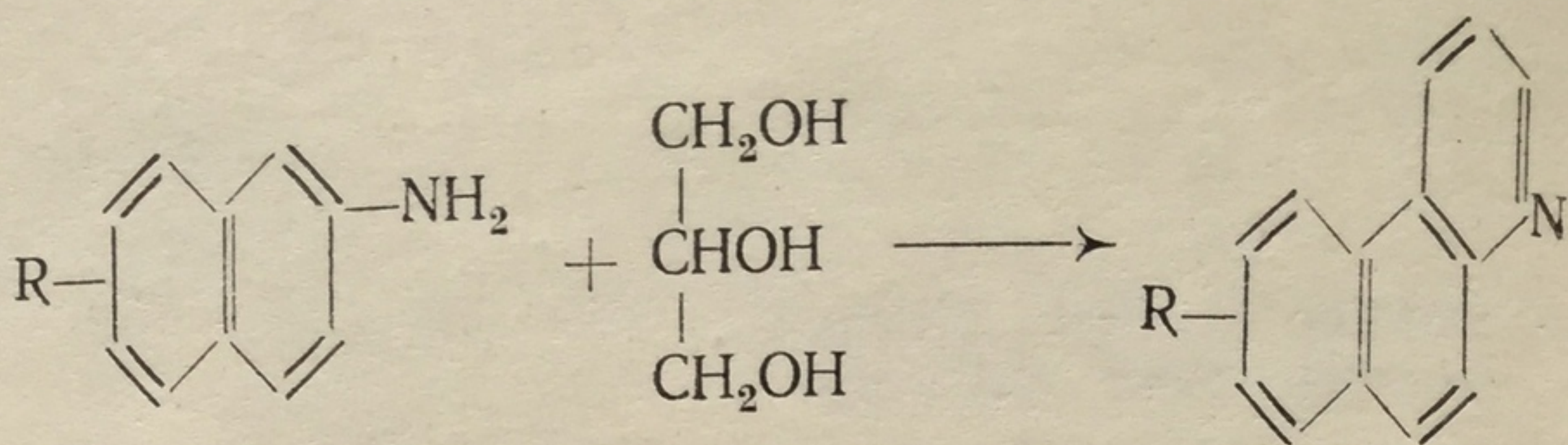
В отличие от хинолина 5,6-бензохинолиновое ядро в природе встречается значительно реже. В настоящее время лишь в алкалоидах спорыньи обнаружено в качестве основного структурного элемента ядро 5,6-бензохинолина, сконденсированное с ядром индола.

Другим источником нахождения производных 5,6-бензохинолина в природе является нефть. Среди азотистых соединений нефти найдены соединения пиррола, пиридина, хинолина, а также 5,6-бензохинолин и его производные [2—5].

Но ни алкалоиды спорыньи, ни азотистые соединения нефти пока не могут являться основой для получения производных 5,6-бензохинолина, поэтому главным источником получения этих соединений в настоящее время является их синтез из соединений других классов органических веществ.

Практически для синтеза 5,6-бензохинолина и его производных применяются те же методы, что и для получения хинолина, из которых наиболее важными следует признать следующие.

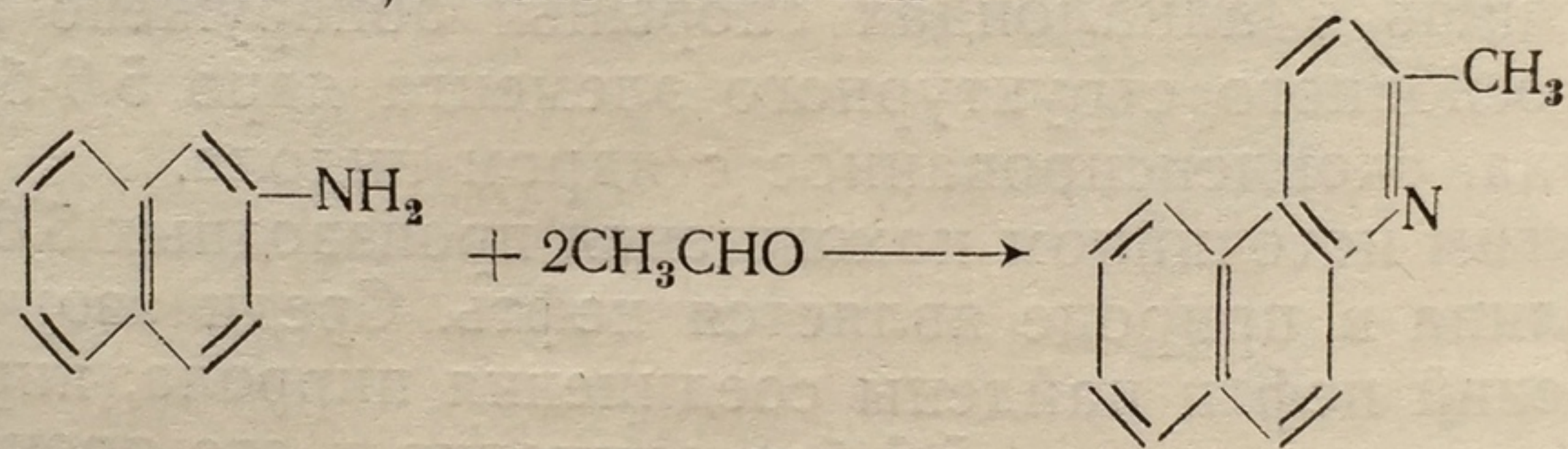
Метод Скраупа [6]. Основан на реакции 2-нафтиламина и его производных с глицерином в присутствии концентрированной серной кислоты и окислителя, который приводит к синтезу 5,6-бензохинолина и его производных лишь с заместителями в остатке нафталинового ядра.



Реакцией Скраупа из 6-нитро-2-нафтиламина и 8-нитро-2-нафтиламина соответственно были получены 3'-нитро-5,6-бензохиолин и 1'-нитро-5,6-бензохиолин [7], а из хлорзамещенных 2-нафтиламина соответствующие хлорзамещенные 5,6-бензохиолина [8]. В настоящее время способ Скраупа является одним из основных методов синтеза хиолиновых оснований вообще и 5,6-бензохиолиновых соединений в частности.

Метод Дебнера—Миллера [9—13]. Этот метод осуществляется в различных вариантах, а именно:

а) путем конденсации 2-нафтиламина с паральдегидом в присутствии соляной кислоты. В этом случае образуется 2-метил-5,6-бензохиолин

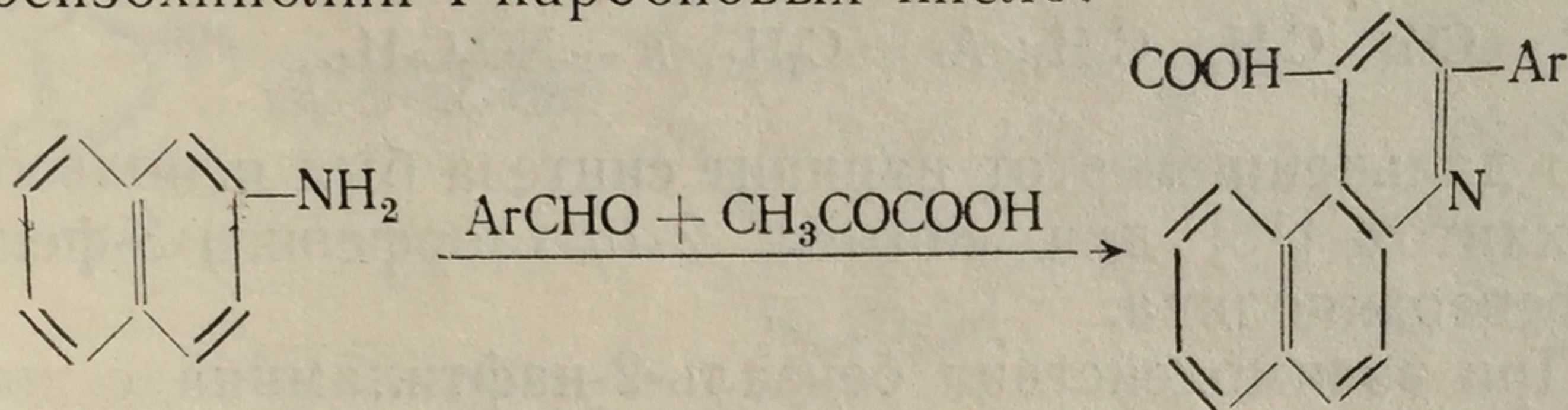


б) в реакцию конденсации с 2-нафтиламином могут быть введены другие альдегиды, а также смеси различных альдегидов или смесь альдегида с кетоном, благодаря чему удастся синтезировать разнообразные диалкилзамещенные 5,6-бензохиолина. Так, например, в случае реакции 2-нафтиламина со смесью паральдегида и ацетона был получен 2,4-диметил-5,6-бензохиолин;

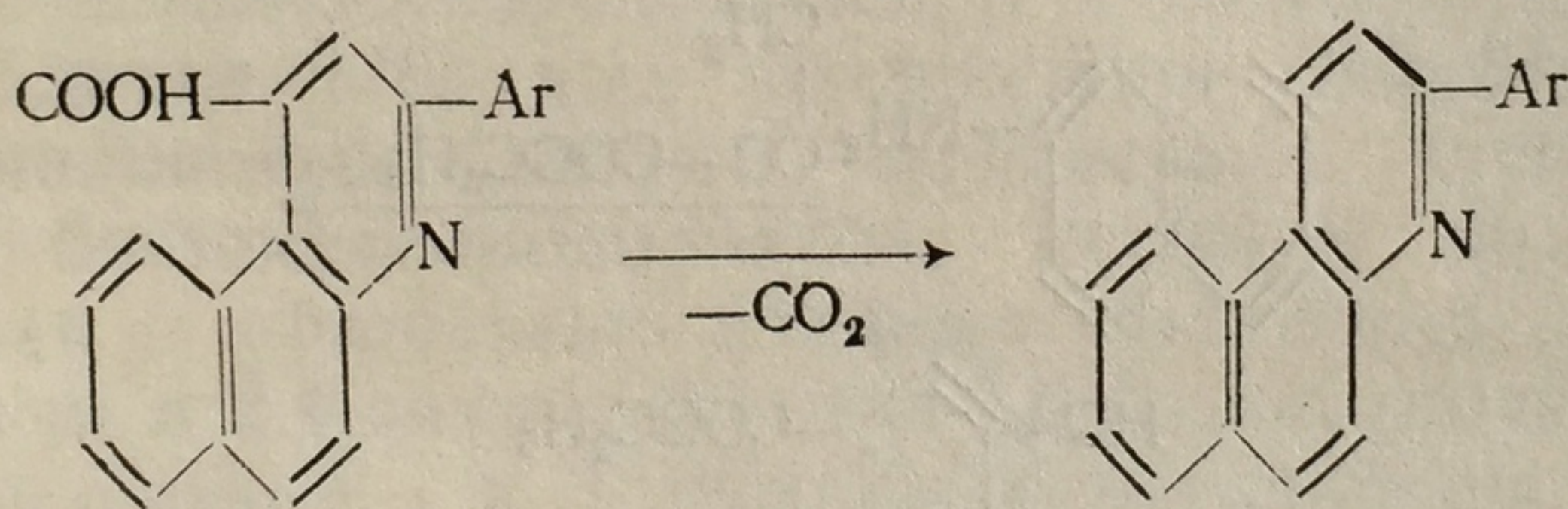
в) в реакцию конденсации с 2-нафтиламином в качестве карбонильного соединения можно вводить ненасыщенные кетоны и альдегиды. Так, в случае применения бензальацетона был получен 2-фенил-5,6-бензохиолин, а из 2-нафтиламина и метилвинилкетона или 1,3,3-триметоксибутана был получен 4-метил-5,6-бензохиолин [14]. При взаимодействии 2-нафтиламина с фенилпропаргильным альдегидом удалось синтезировать 2-фенил-5,6-бензохиолин, а из 2-нафтиламина и кротонового альдегида был получен 2-метил-5,6-бензохиолин [15].

Варианты метода Дебнера—Миллера широко используются в синтезах разнообразных производных 5,6-бензохинолина.

Метод Дебнера [16] основан на реакции одновременной конденсации 2-нафтиламина с ароматическими альдегидами и пировиноградной кислотой, в этом случае с очень хорошим выходом можно осуществить синтез 2-арил-5,6-бензохинолин-4-карбоновых кислот

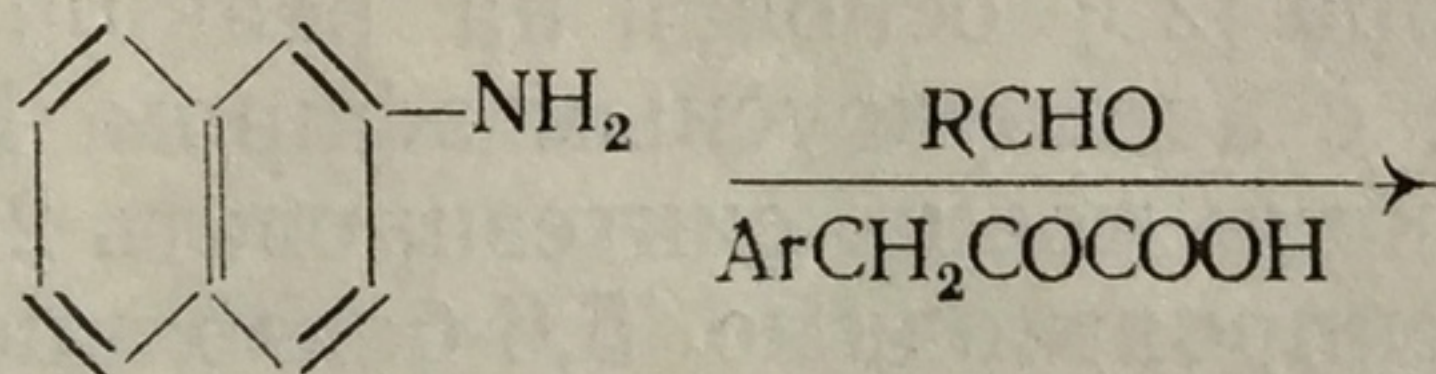


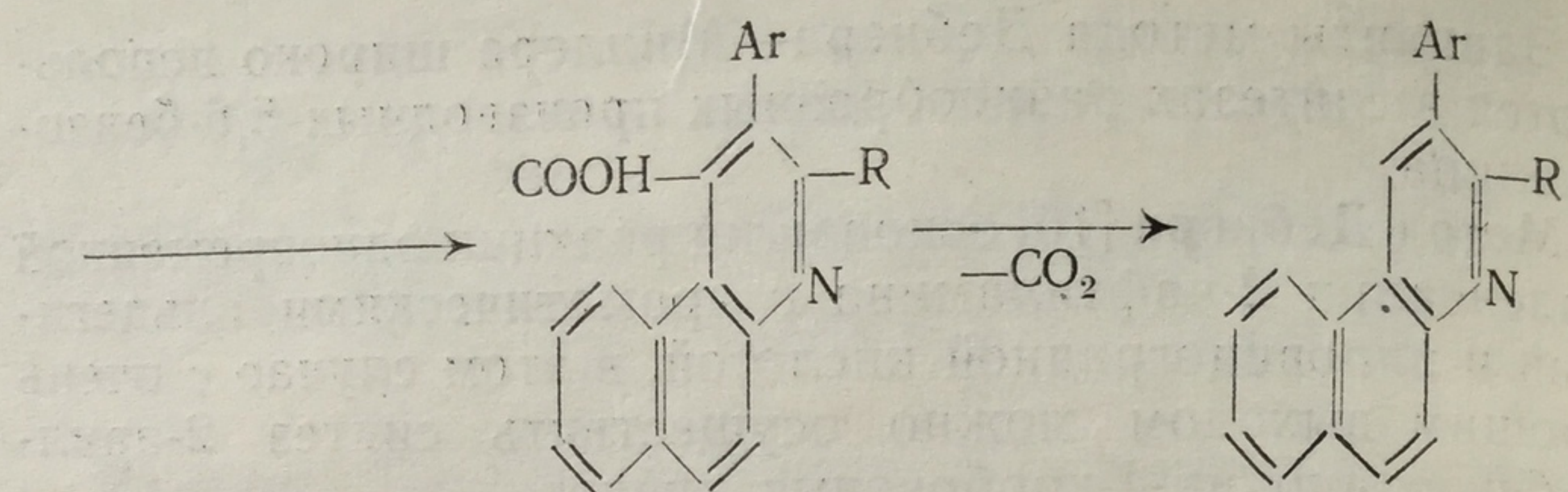
По-видимому, реакция протекает через стадию образования арилиден-2-нафтиламина, который в дальнейшем вступает в реакцию конденсации с пировиноградной кислотой. Способ Дебнера широко используется для синтеза 2-арилпроизводных 5,6-бензохинолина в связи с тем, что образующиеся в процессе реакции бензоцинхониновые кислоты легко декарбоксилируются при нагревании с образованием производных 5,6-бензохинолина



Реакция Дебнера осуществляется в различных вариантах, так как в ней можно использовать разнообразное сочетание альдегидов и кетокислот.

Так, например, Борше [17] в реакции Дебнера заменил пировиноградную кислоту фенилпировиноградной, а в качестве карбонильных соединений использовал альдегиды алифатического и ароматического ряда. Это позволило ему разработать синтез 3-замещенных 5,6-бензохинолина — соединений, которые обычно получают с большим трудом,

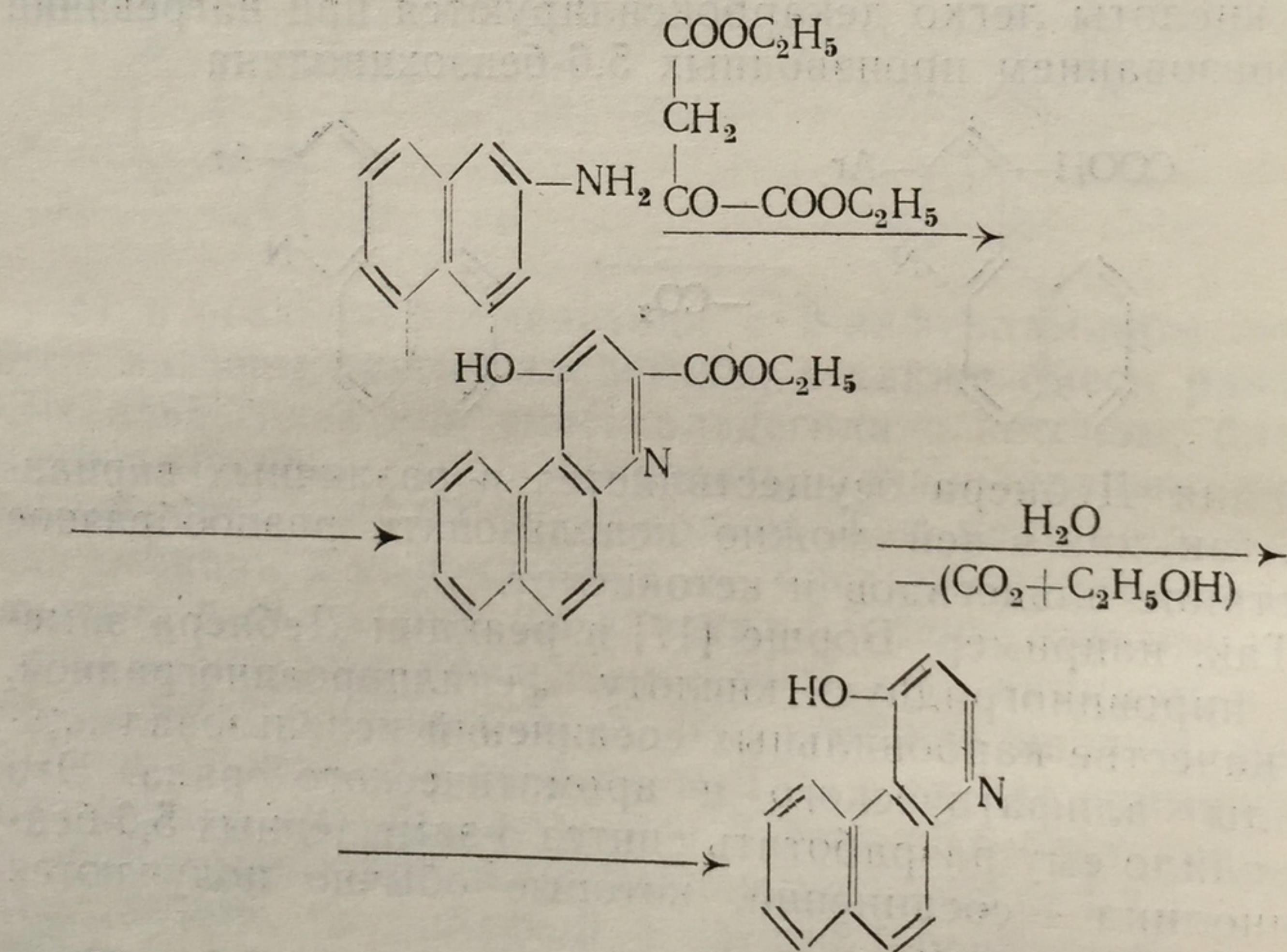




где $R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5, n - \text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$.

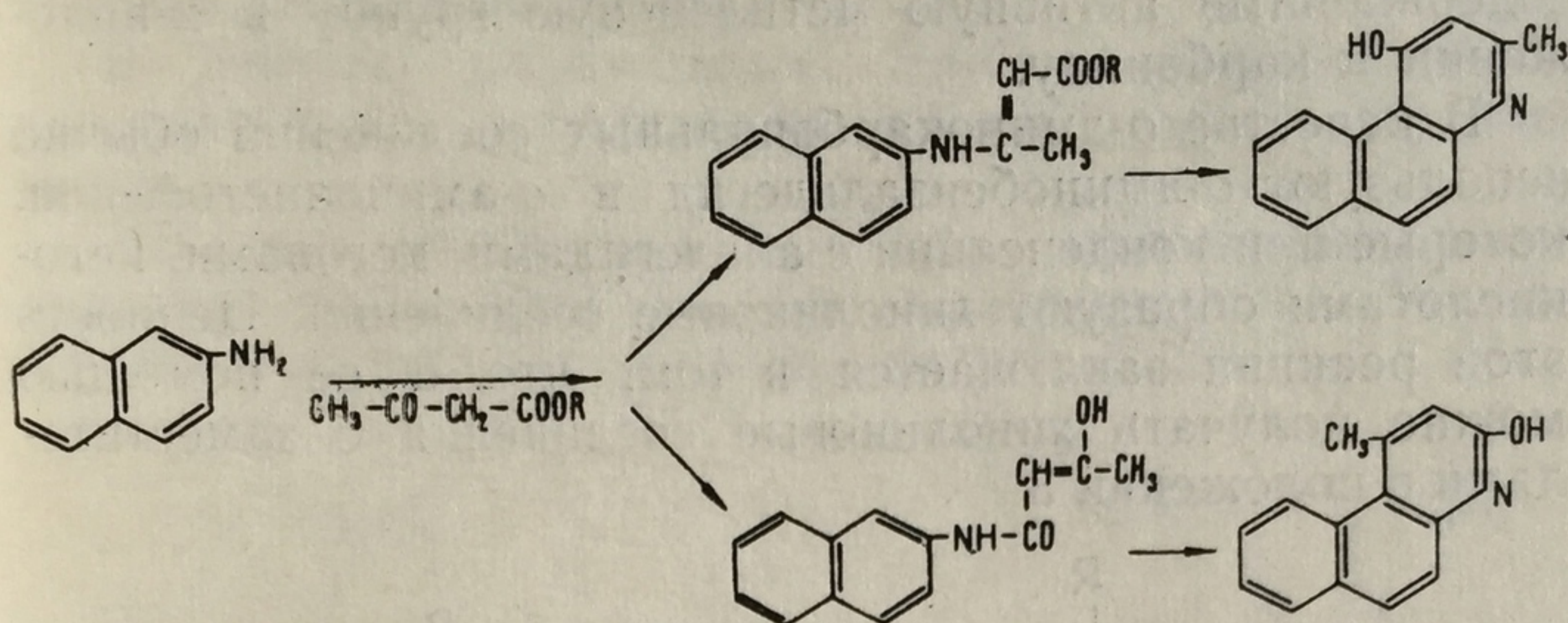
В дальнейшем этот вариант синтеза был использован Мерхантом [18] для синтеза 2-(*n*-хлорфенил)-3-фенил-5,6-бензохинолина.

При взаимодействии бензаль-2-нафтиламина с щавелево-уксусным эфиром, который можно рассматривать как карбоксилированный эфир пировиноградной кислоты, в качестве конечного продукта реакции был получен диэтиловый эфир 2-фенил-5,6-бензохинолин-3,4-дикарбоновой кислоты [19], в то же время при взаимодействии щавелево-уксусного эфира с 2-нафтиламином образуется 4-оксипроизводное 5,6-бензохинолина



Метод Кнорра [20] основан на реакции конденсации 2-нафтиламина с ацетоуксусным эфиром. В зависимости от условий реакции можно синтезировать 2-метил-4-окси- и 4-метил-2-оксипроизводные 5,6-бензохинолина. Строе-

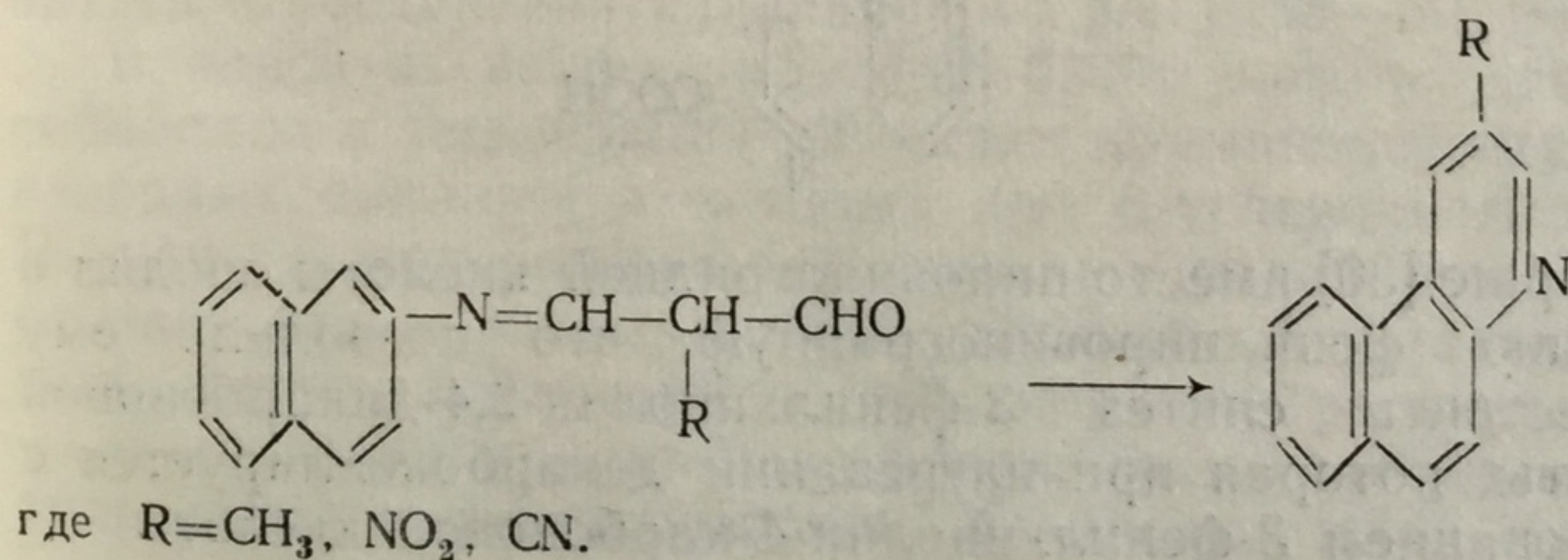
ние конечных продуктов зависит от структуры образующихся промежуточных соединений [21]



Дальнейшее развитие этот метод получил в работах Конрада — Лимпах и других ученых, которые ацетоуксусный эфир заменили ацетилмалоновым, этоксиметилмалоновым, димером кетона и т. п. [22—24].

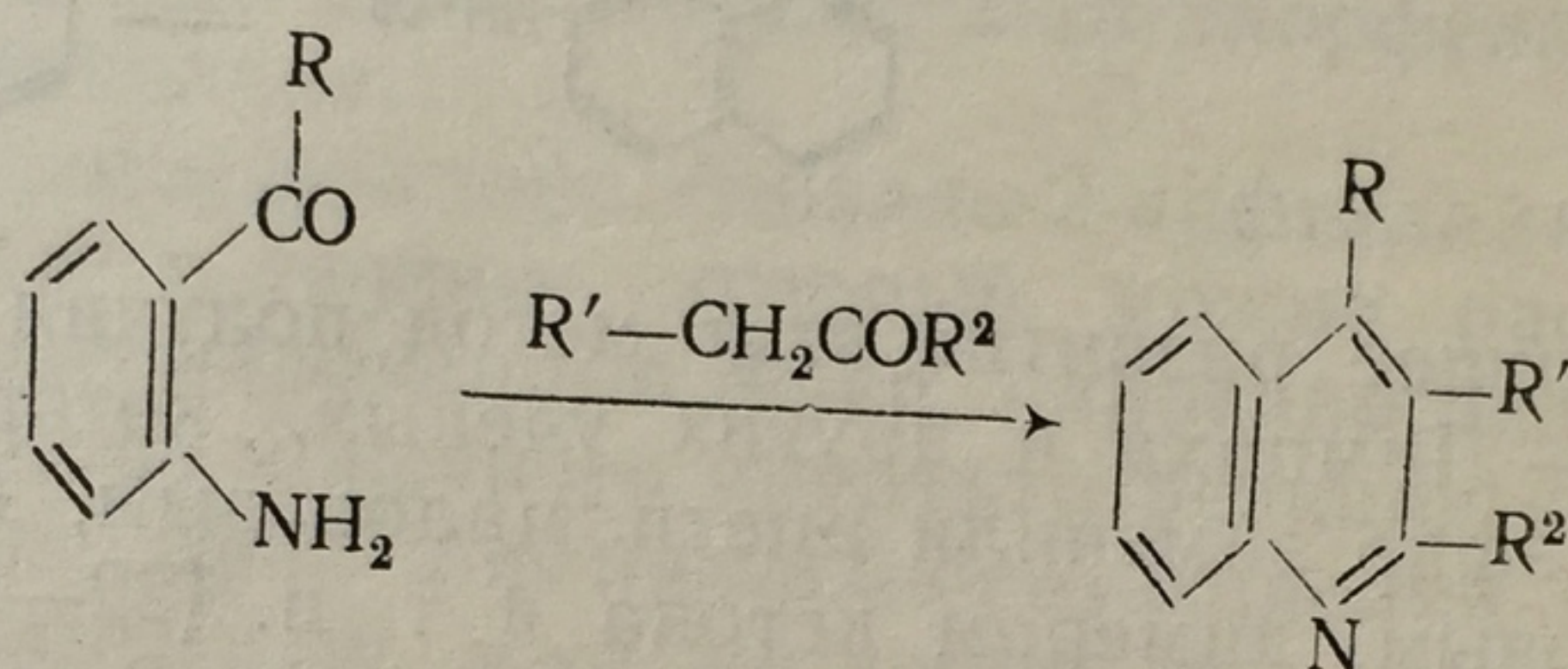
Так, Гюльбуагян [25] при конденсации 2-нафтиламина с α -(*n*-метоксибензил)- или α -(*n*-этоксибензил)-ацетоуксусным эфиром осуществил синтез соответственно 2-метил-3-(*n*-метоксибензил)-4-окси-5,6-бензохинолина и 2-метил-3-(*n*-этоксибензил)-4-окси-5,6-бензохинолина. Бликке [26] при конденсации 2-нафтиламина с метилмалоновым эфиром осуществил синтез 3-метил-5,6-бензохинолиндиона-2,4, который при взаимодействии с хлорокисью фосфора был превращен первоначально в 2,4-дихлор-3-метил-5,6-бензохинолин, а после восстановления — в 3-метил-5,6-бензохинолин.

Уле и Джекобс вводили в реакцию с 2-нафтиламином производные диальдегида малоновой кислоты. Это позволило им синтезировать такие малодоступные 3-замещенные, как нитро- и нитрилпроизводные 5,6-бензохинолина [27]



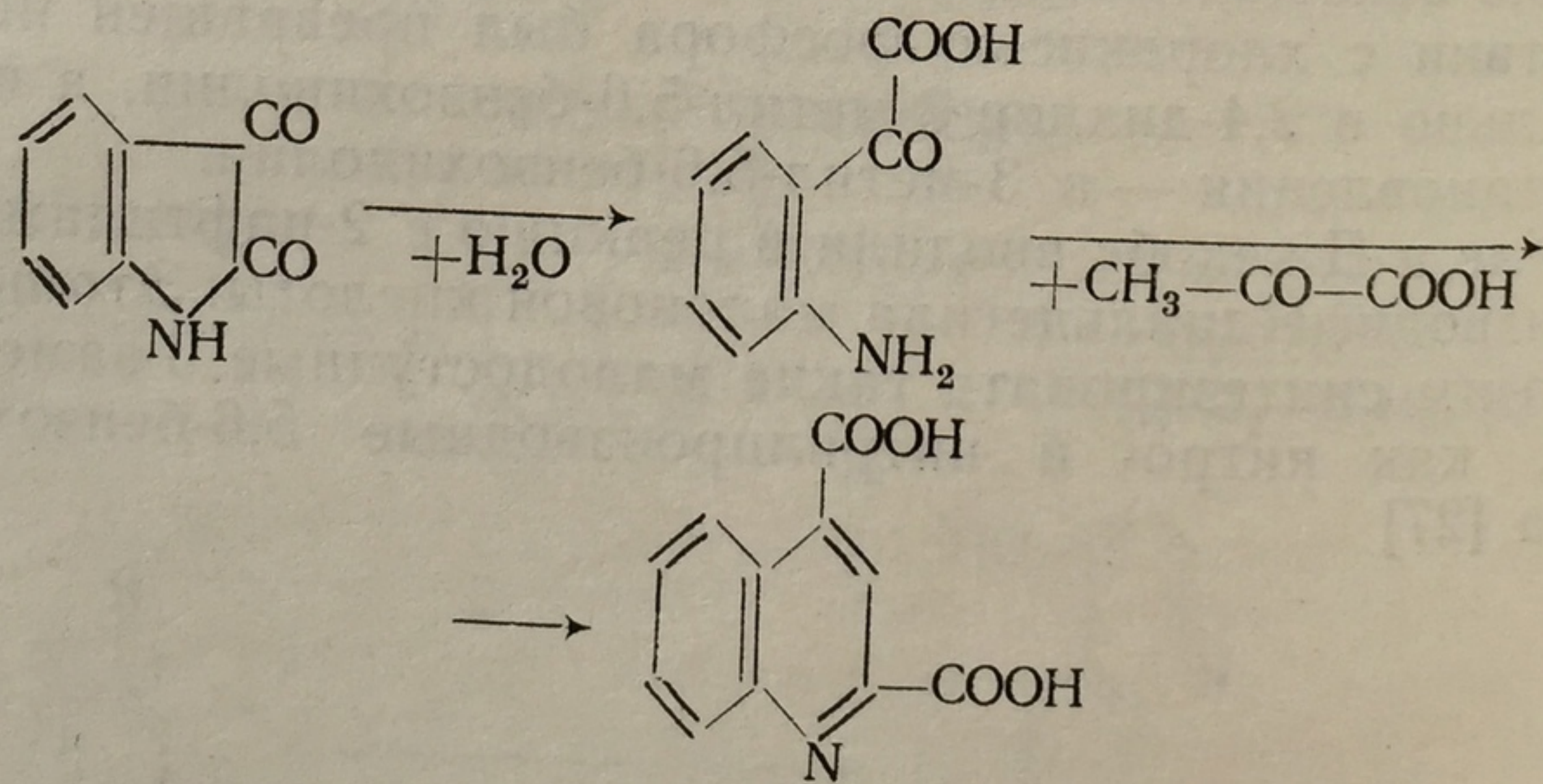
Метод Фридлендера [28] основан на реакции конденсации *o*-аминокарбонильных соединений с соединениями, содержащими активную метиленовую группу в α -положении к карбонилу.

В качестве *o*-аминокарбонильных соединений обычно используют *o*-аминобензальдегид и *o*-аминоацетофенон, которые при конденсации с альдегидами, кетонами, кетокислотами образуют хинолиновые соединения. Ценность этой реакции заключается в том, что с ее помощью можно получать хинолиновые соединения с заместителями в положении 3



Но ввиду малой доступности исходных соединений Пфитцингер [29] заменил *o*-аминокарбонильные соединения изатиневой кислотой, которая в настоящее время является весьма доступным веществом.

Наиболее изученной является реакция изатина с пировиноградной кислотой, в результате которой образуется хинолин-2,4-дикарбоновая кислота

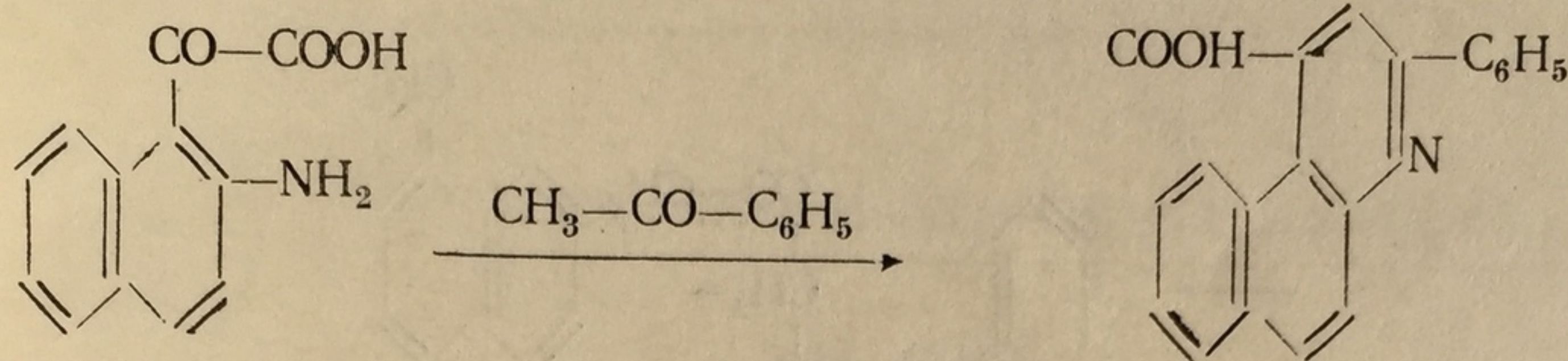


Борше [30] вместо пировиноградной кислоты вводил в реакцию фенилпировиноградную, что позволило ему осуществить синтез 3-фенилхинолин-2,4-дикарбоновой кислоты, которая при нагревании декарбоксилируется с образованием 3-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты.

В дальнейшем для получения хинолиновых соединений вместо изатина было предложено использовать антраниловую кислоту [31].

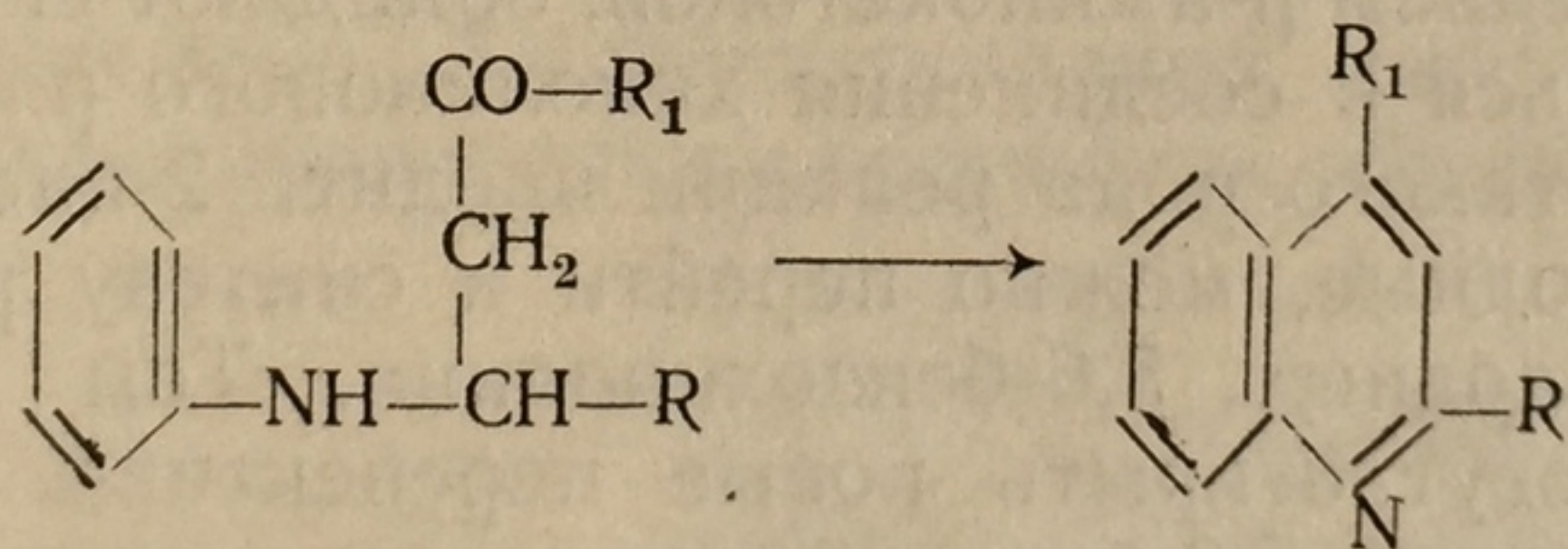
В синтезе производных 5,6-бензохинолина были использованы карбонильные производные 2-нафтиламина.

Так, при конденсации 2-амино-1-нафтилглиоксальной кислоты с ацетофеноном была синтезирована 2-арил-5,6-бензохинолин-4-карбоновая кислота [32]



а при конденсации 1-бензоил-2-аминонафталина с ацетофеноном был синтезирован 2,4-дифенил-5,6-бензохинолин [33].

Для объяснения механизма указанных выше реакций синтеза хинолиновых соединений было высказано предположение о том, что в этих реакциях в качестве промежуточного продукта образуются соответствующие β -аминокетоны, которые в результате циклизации превращаются в хинолиновые основания [34—37]

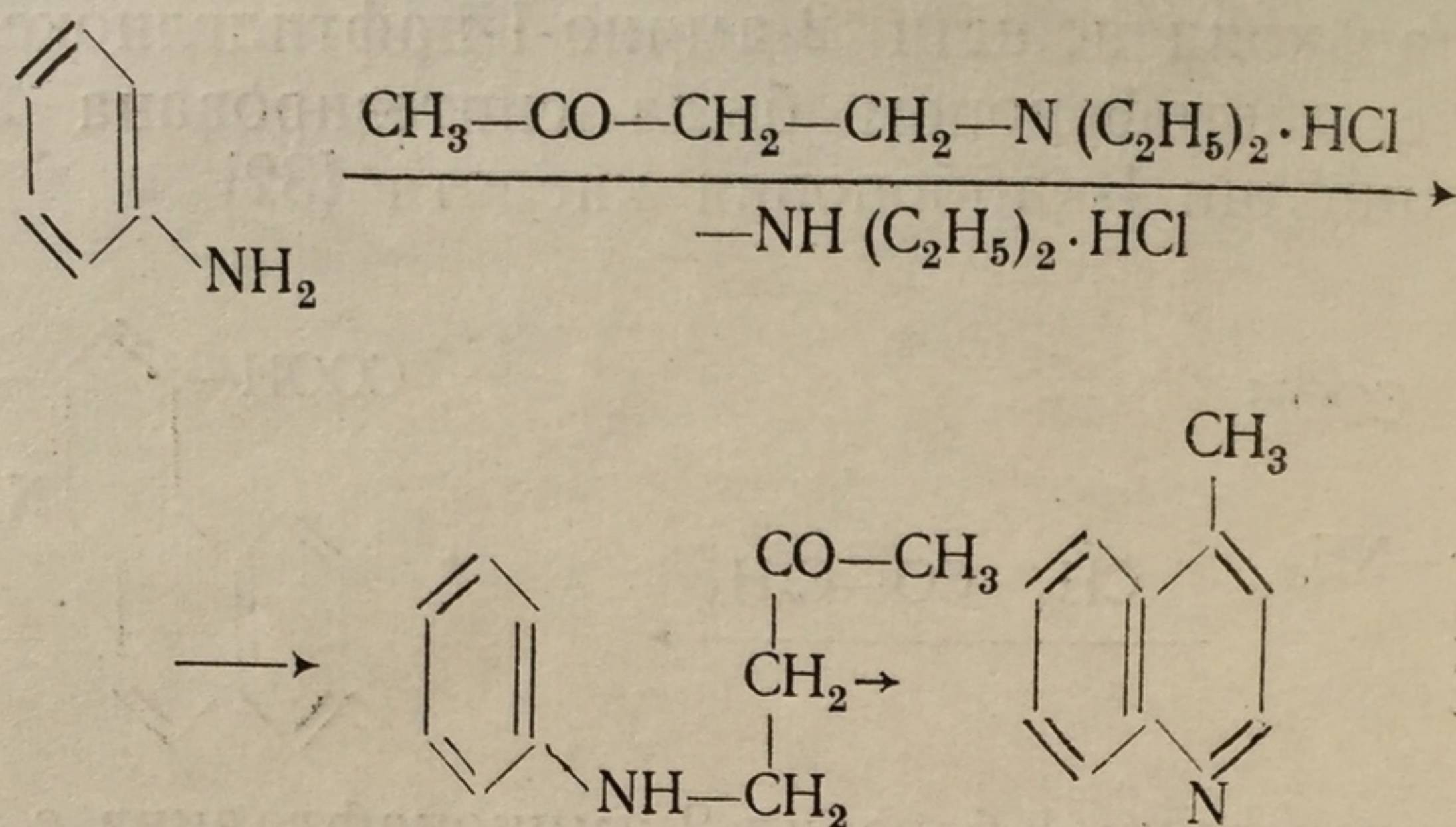


Действительно, в ряде случаев удалось экспериментально доказать их образование и способность циклизироваться в соединения хинолинового ряда [38—39, 90].

В одной из наших работ [40] было указано, что способностью к циклизации обладают β -аминокетоны, производные анилина, в которых при β -углеродном атоме R является водородом или алкильным радикалом. В том случае, если R — арильный радикал, β -ариламинокетоны легко подвергаются гидраминному расщеплению.

В последнее время были разработаны доступные методы синтеза β -аминокетонов. Сущность этих методов

основана на реакции алкилирования первичных и вторичных ароматических аминов основаниями Манниха [41—47]. Появились работы, в которых описано получение таким способом β -аминокетонов и их превращение в хинолиновые основания [48—51]



Предполагается, что в реакции основания Манниха распадаются на неопредельный кетон и вторичный амин $\text{CH}_3\text{—CO—CH}_2\text{—CH}_2\text{N(C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{HCl} \rightarrow \text{CH}_3\text{—CO—CH=CH}_2 + \text{NH(C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{HCl}$, а неопредельный кетон, реагируя с первичным ароматическим амином, образует соответствующий β -аминокетон.

Также установлено, что β -аминоспирты, полученные восстановлением β -аминокетонов, обладают способностью циклизоваться в соединения хинолинового ряда [52].

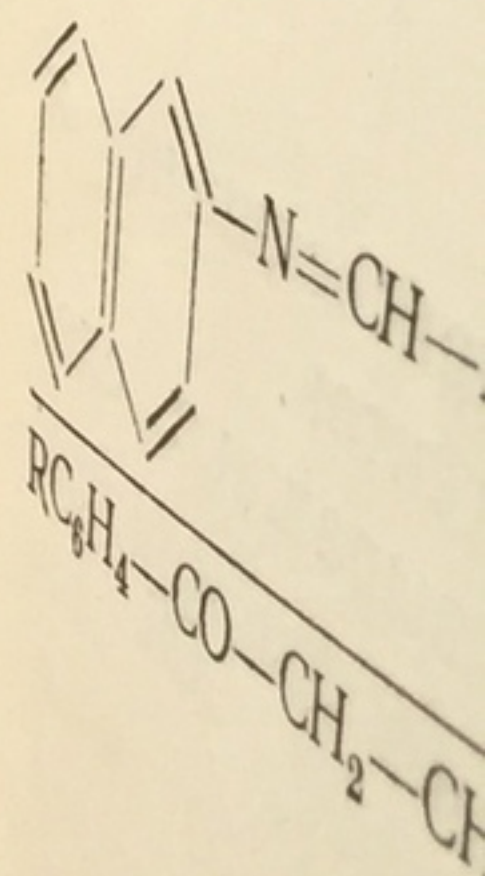
Если в такого рода реакции вводить 2-нафтиламин и его производные, можно перейти к синтезу разнообразных производных 5,6-бензохинолина. Тем самым эти реакции могут открыть новые перспективы и для синтеза соединений 5,6-бензохинолинового ряда.

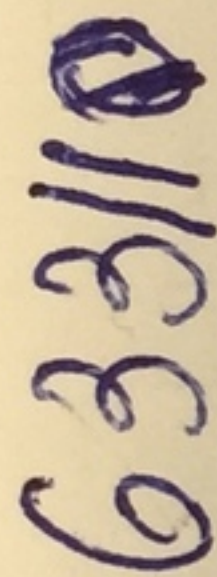
В настоящее время нами проведено исследование реакций 2-нафтиламина и арилиден-2-нафтиламина с различными основаниями Манниха. Эти реакции действительно могут быть использованы для синтеза разнообразных производных 5,6-бензохинолина. Так, при конденсации 2-нафтиламина с основаниями Манниха предельного характера удастся осуществить синтез 4-арилпроизводных, а с основаниями Манниха неопредельного строения—4-стирилпроизводных 5,6-бензохинолина [52a].

Характер этих реакций можно выразить следующим образом:

63310

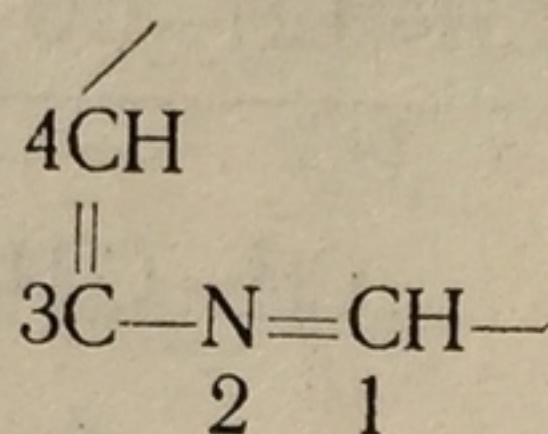
Интересные
саци арилиде
В результате
2-арилзамеще
рых возможно



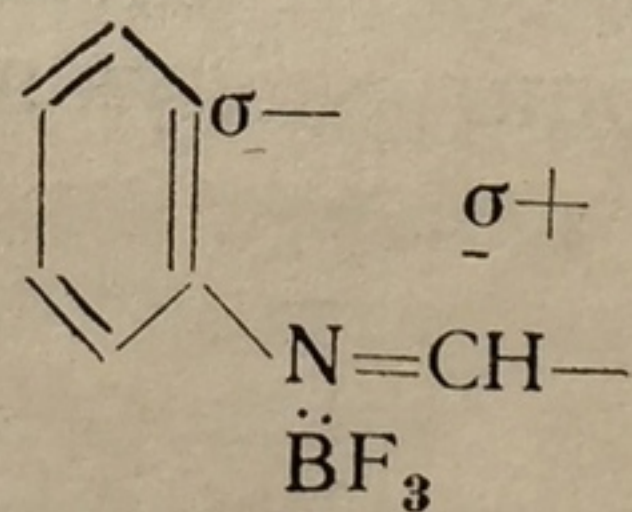

$$\begin{array}{c}
 \text{Naphthalene ring} - \text{N}=\text{CH}-\text{Ar} \\
 \xrightarrow{\text{RC}_6\text{H}_4-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2 - \text{ArCHO}} \\
 \left[\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ \downarrow \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{Naphthalene ring} - \text{N}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4\text{R} \end{array} \right] \longrightarrow \\
 \longrightarrow \text{Naphthalene ring} - \text{N}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4\text{R}) - \text{NH}(\text{CH}_3)_2
 \end{array}$$

В последнее время в нашей стране были разработаны новые интересные методы синтеза хинолиновых и 5,6-бензохинолиновых соединений.

В многочисленных работах Б. М. Михайлова, Л. С. Поварова, В. И. Григоса [53—62] было установлено, что азометины в присутствии BF_3 активно вступают в реакцию с ненасыщенными соединениями. В качестве последних в реакцию с азометинами были введены винилалкиловые эфиры, дигидропиран, дигидросильван, этоксиацетилен, кетен, винилсульфид. Согласно представлениям авторов, исследуемая реакция конденсации должна быть отнесена к типичным реакциям диенового синтеза. Они полагают, что диеновая система азометина

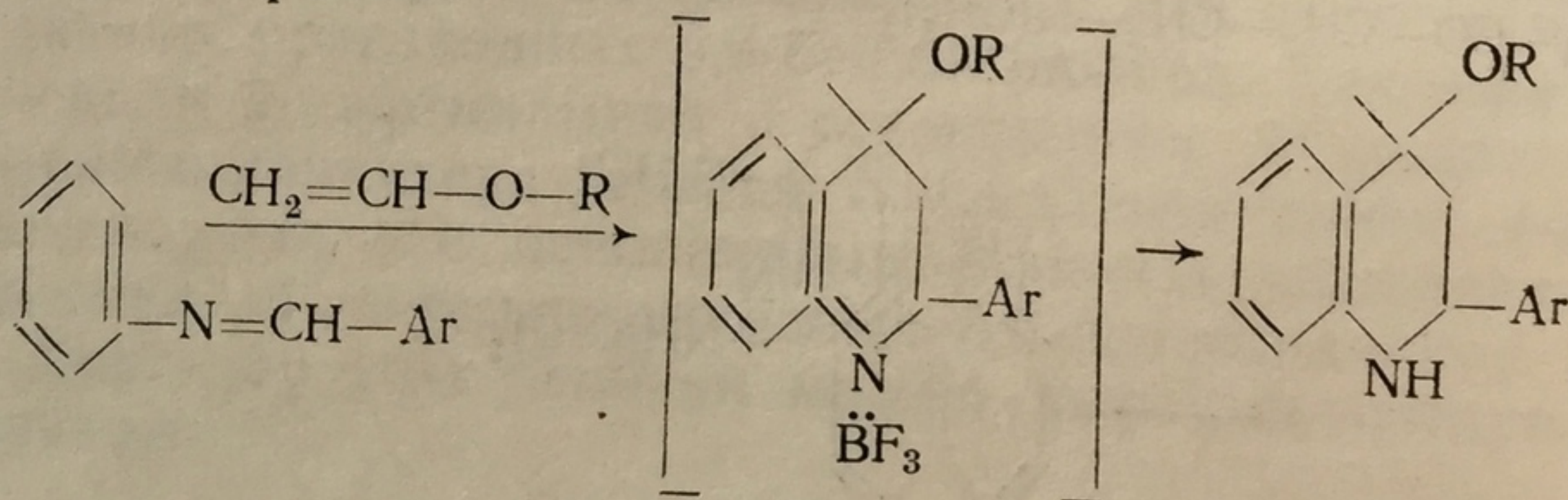


содержащая в себе атом азота, обладает ярко выраженными нуклеофильными свойствами и присоединяет непредельные соединения в положение 1,4. Авторы полагают, что в присутствии кислотных катализаторов, в частности фтористого бора, азометины образуют иминиевые соли. В этом комплексе происходит сильная поляризация двойных связей диеновой системы, а углеродный атом в положении 4 приобретает электроноакцепторные свойства



благодаря чему происходит активное присоединение к азометину типичных нуклеофильных реагентов.

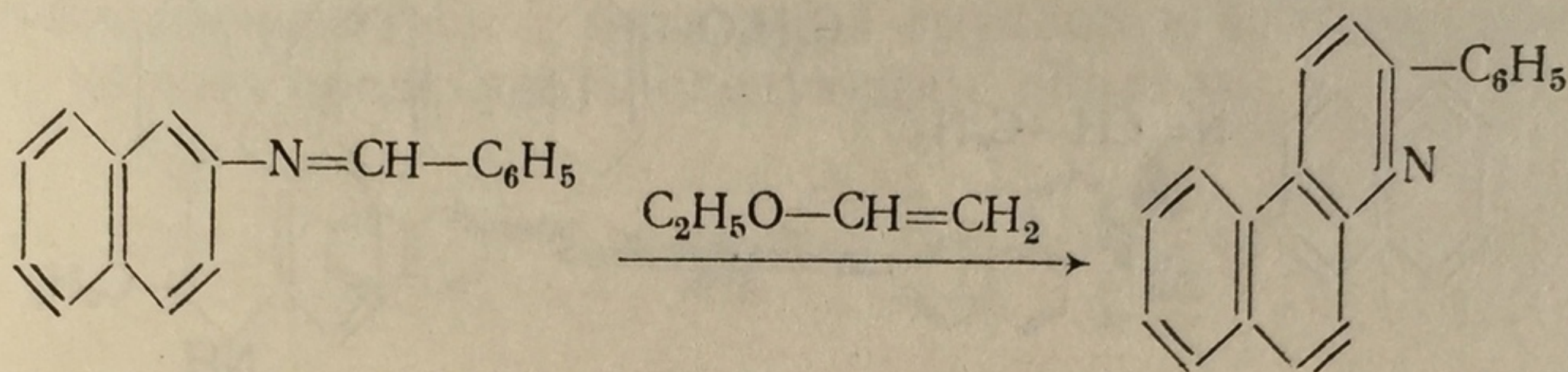
Поэтому механизм реакции авторы выражают следующим образом:



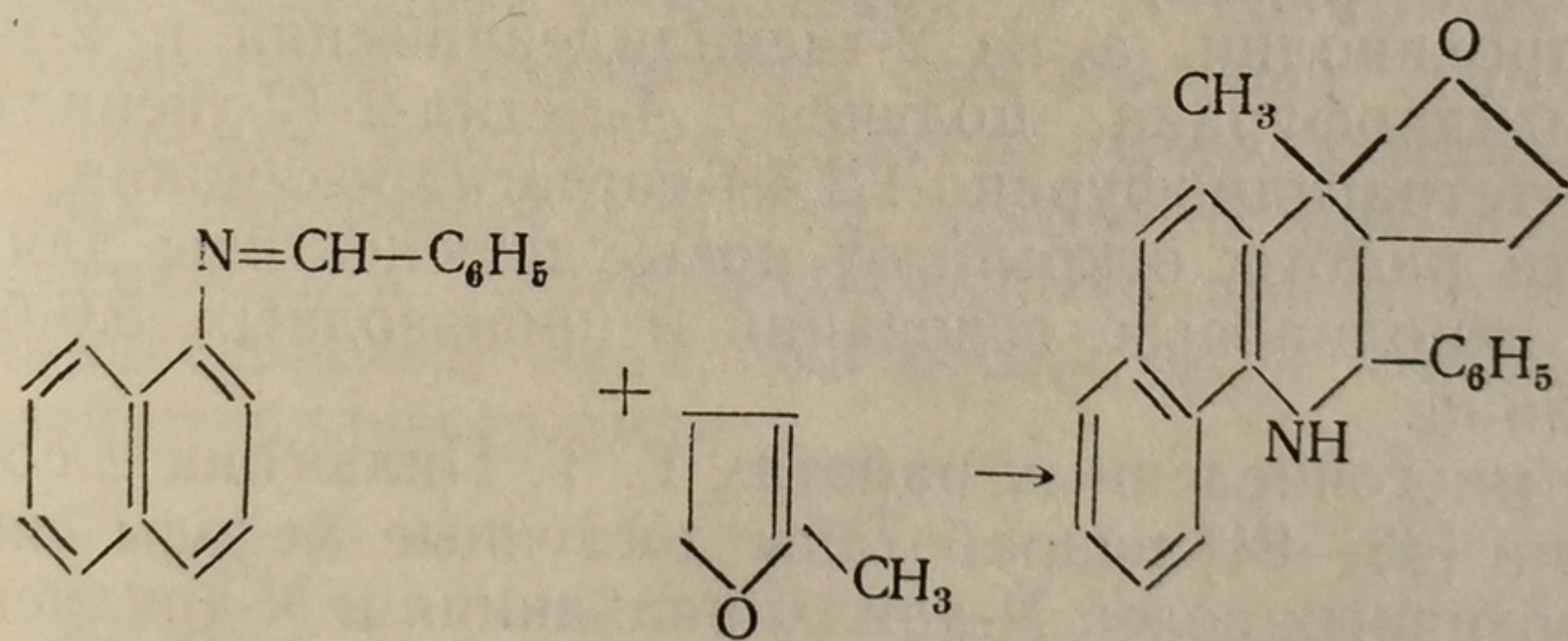
Основными продуктами в этих реакциях являются соответствующие тетрагидропроизводные хинолина, которые в дальнейшем в процессе дегидрирования или окисления превращаются в хинолиновые соединения.

Исследуя реакцию арилиден-2-нафтиламина с непредельными соединениями, авторам удалось синтезировать ряд производных 5,6-бензохинолина.

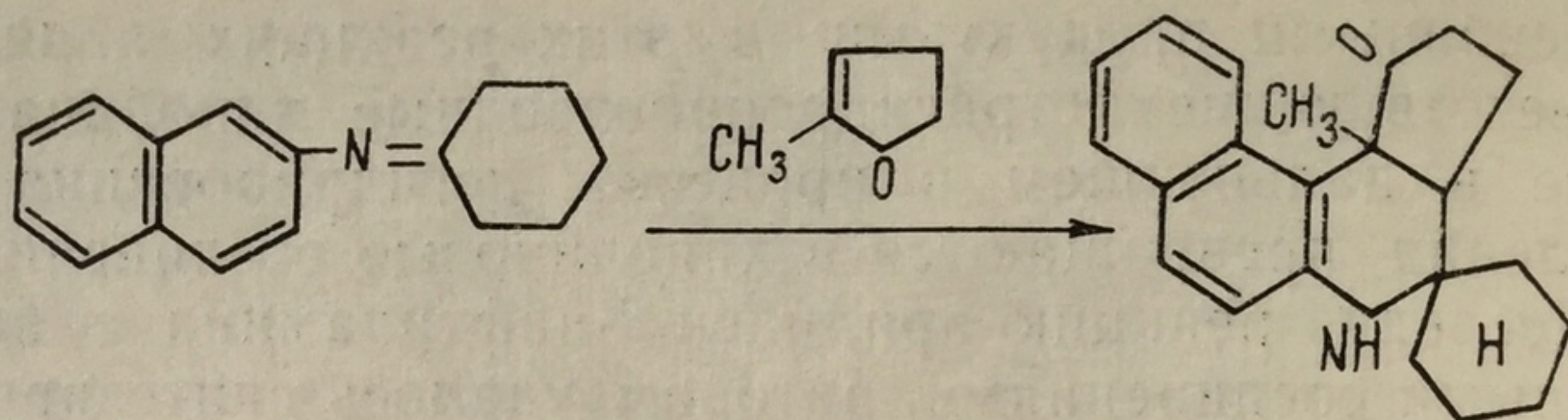
Так, при конденсации бензаль-2-нафтиламина с винилэтиловым эфиром был осуществлен синтез 2-фенил-5,6-бензохинолина с 20%-ным выходом, но промежуточные продукты реакции не были выделены.



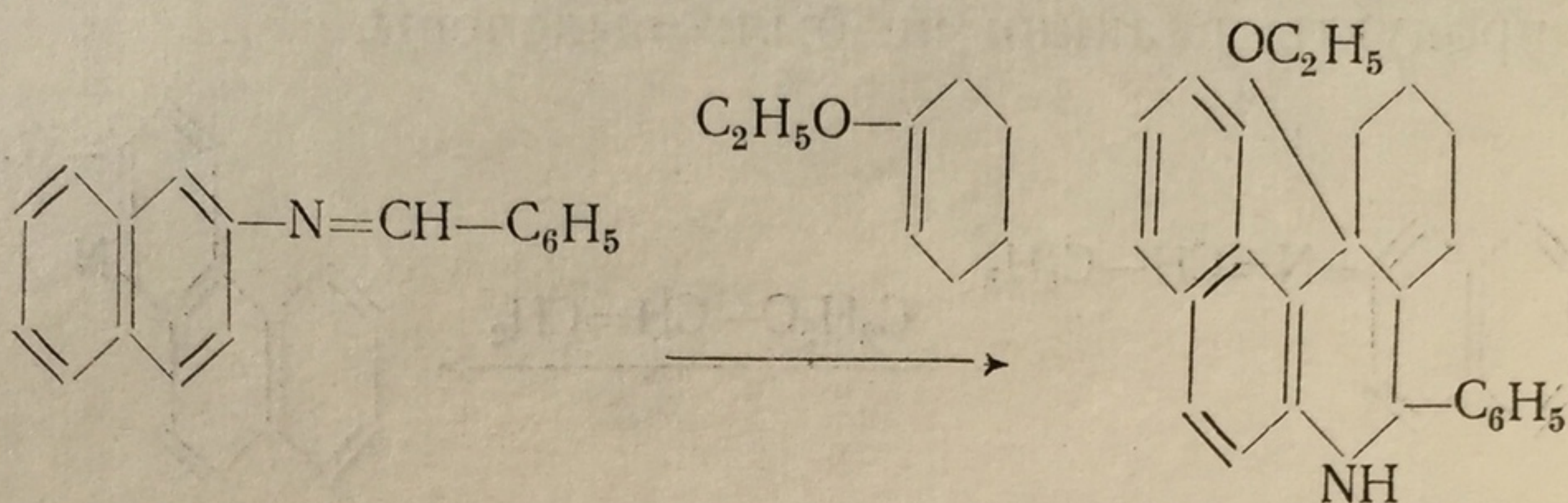
При конденсации 2-метил-4,5-дигидрофурана с бензилиден-1-нафтиламином был выделен 4-метил-2-фенил-7,8-бензо-3,4 : 3',2'-тетрагидрофурано-1,2,3,4-тетрагидрохинолин



Можно полагать, что химические аналоги этих соединений, т. е. производные 5,6-бензохинолина, будут получены, если в реакцию с 2-метил-4,5-дигидрофураном ввести бензилиден-2-нафтиламин. Так, при конденсации циклогексилиден-2-нафтиламина с 2-метил-4,5-дигидрофураном был синтезирован 4-метил-2-спироциклогексил-5,6-бензо-3,4 : 3',2'-тетрагидрофурано-1,2,3,4-тетрагидрохинолин



При взаимодействии бензилиден-2-нафтиламина с циклогексен-1-илэтиловым эфиром был синтезирован 13-этокси-9-фенил-3,4-бензо-5,6,7,8,9,10,13,14-октагидрофенантридин

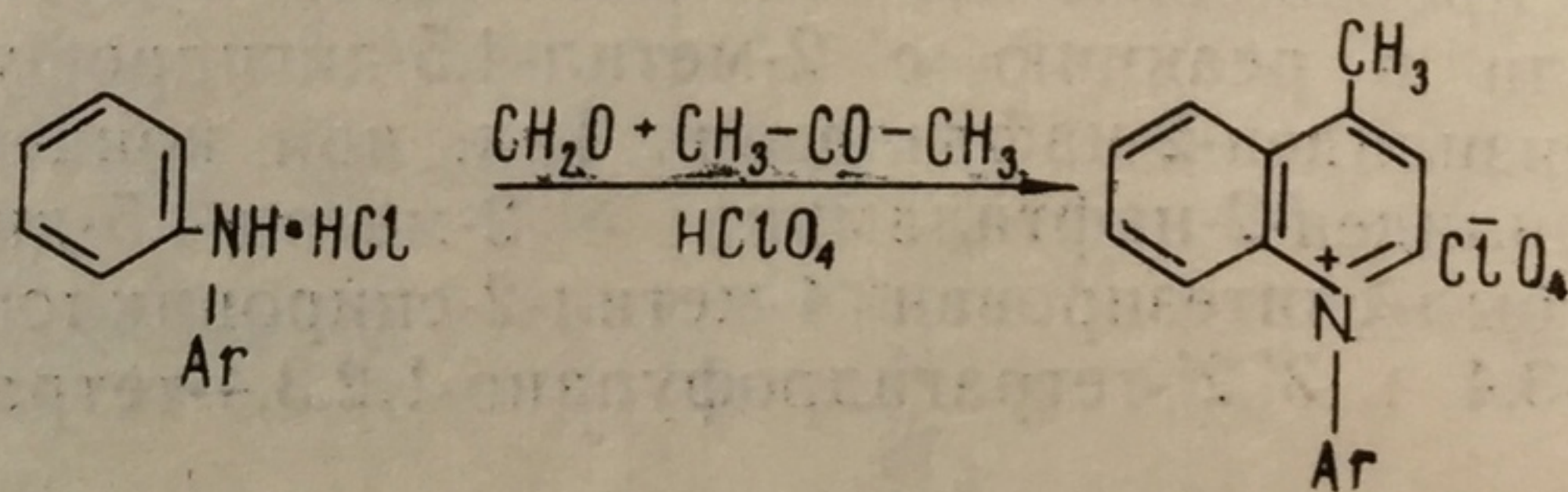


Этим же авторам удалось разработать способ синтеза многоядерных гетероциклических соединений, содержащих в молекуле, помимо хинолинового цикла, также циклы фурана или тиафена.

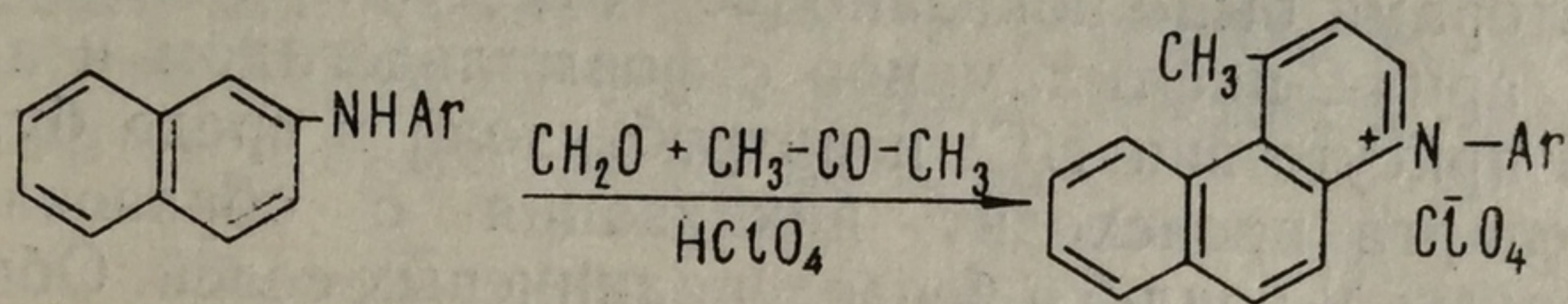
Так, из фурилиденанилина и дигидропирана был получен 2-(2-фурил)-3,4 : 3', 2'-тетрагидропирано-1,2,3,4-тетрагидрохинолин, а из 2-тиенилиденанилина и 2-метил-4,5-дигидрофурана получен 4-метил-2-(2-тиенил)-3,4 : 3', 2'-тетрагидрофурано-1,2,3,4-тетрагидрохинолин.

Эти работы открывают новые перспективы для синтеза хинолиновых оснований и производных 5,6-бензохинолина.

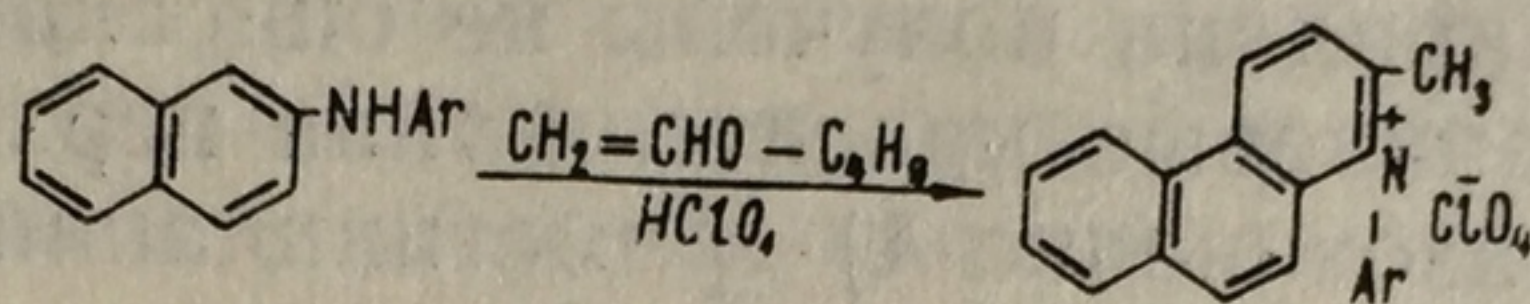
В многочисленных работах Г. Т. Пилюгина с сотрудниками [63—81] разработаны доступные методы синтеза четвертичных солей N-арилхинальдиния и N-ариллепидиния на основе реакции конденсации вторичных ароматических аминов с формальдегидом и ацетоном в присутствии хлорной кислоты



Если в реакцию с формальдегидом вводить N-арил-производные 2-нафтиламина, то удастся получить соответствующие производные 5,6-бензохинолина

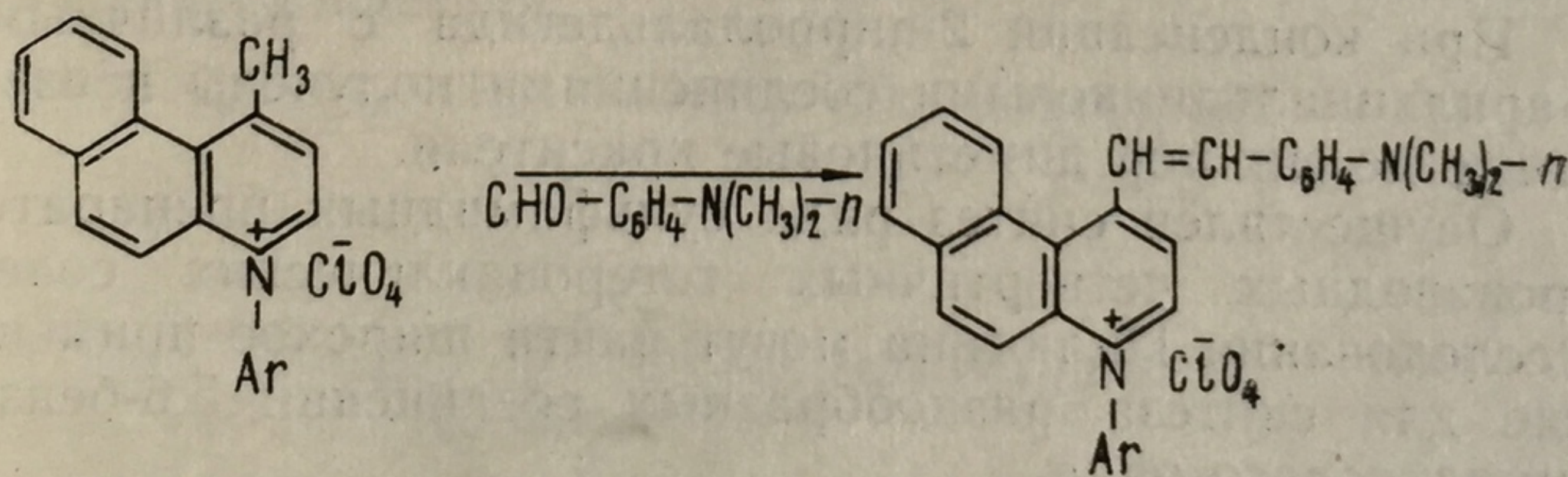


Если реакцию конденсации N-арилпроизводных 2-нафтиламина проводить с винилбутиловым эфиром или с паральдегидом, удастся осуществить синтез N-арил-5,6-бензохинолинов с метильной группой в α -положении, что можно представить следующим образом:



Установлено, что в этих реакциях формальдегид можно заменить ароматическим альдегидом, это позволяет осуществить синтез 1,2-диарилпроизводных лепидиниевых солей.

Интересно отметить, что в соединениях 5,6-бензохинолинового ряда метильная группа в α - и γ -положениях обладает благодаря сопряжению с гетероатомом азота исключительной реакционной способностью. Это открывает широкую перспективу синтеза разнообразных хинолиновых соединений [82]. Так, например, при конденсации перхлората N-фенил-5,6-бензолепидиния с *n*-диметиламинобензальдегидом был осуществлен синтез красителей стирильного ряда

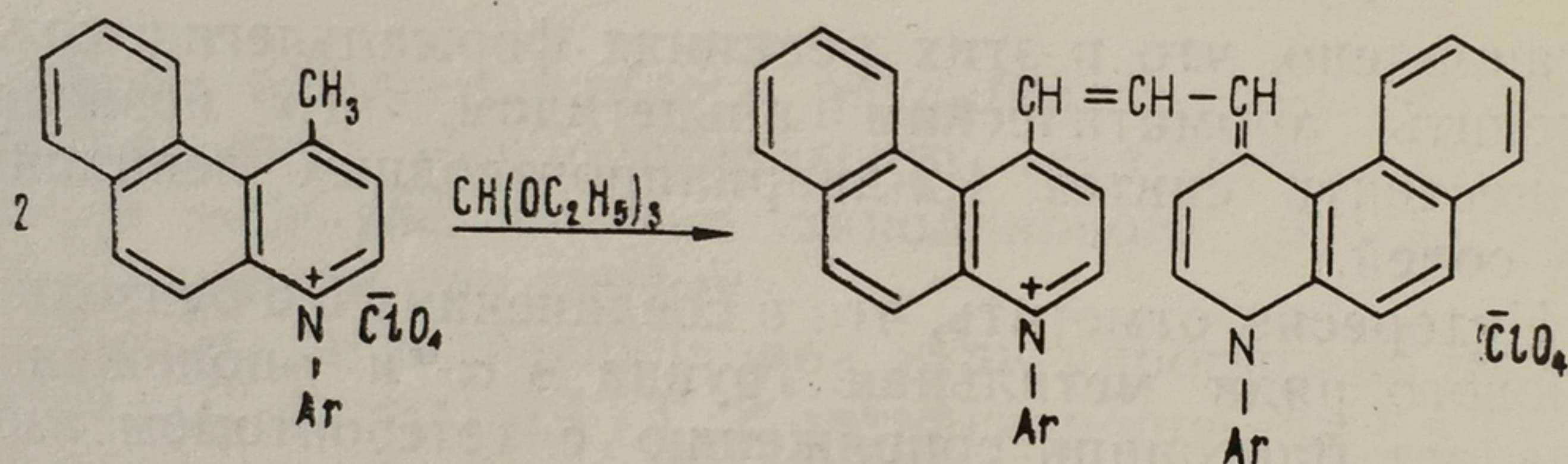


Четвертичные хинолиниевые соли с арильными радикалами у гетероатома вводились в цианиновую конденсацию для получения сенсibiliзирующих красителей. В результате этих реакций впервые было получено боль-

шое число не описанных в литературе несимметричных красителей, содержащих хинолиновое ядро с арильными радикалами у гетероатома.

Авторами было показано [63—81], что при взаимодействии арил-2-нафтиламинов с формальдегидом и ацетоном в присутствии HCl и нитробензола в среде бутилового спирта происходит циклизация с образованием изомерных N-арил-5,6-бензолепидиниевых солей. Обнаружено, что 1-алкил- или 1-арил-5,6-бензолепидиниевые соли вступают в обычные цианиновые конденсации с образованием монометинцианиновых, триметинцианиновых и хиностириловых красителей.

При взаимодействии 1-алкил- и 1-арил-5,6-бензолепидиниевых четвертичных солей с орто-муравьиным эфиром в среде пиридина получены не описанные в литературе карбоцианиновые красители типа перхлоратов бис-(1-арил-5,6-бензохинолил-4)-триметинцианина



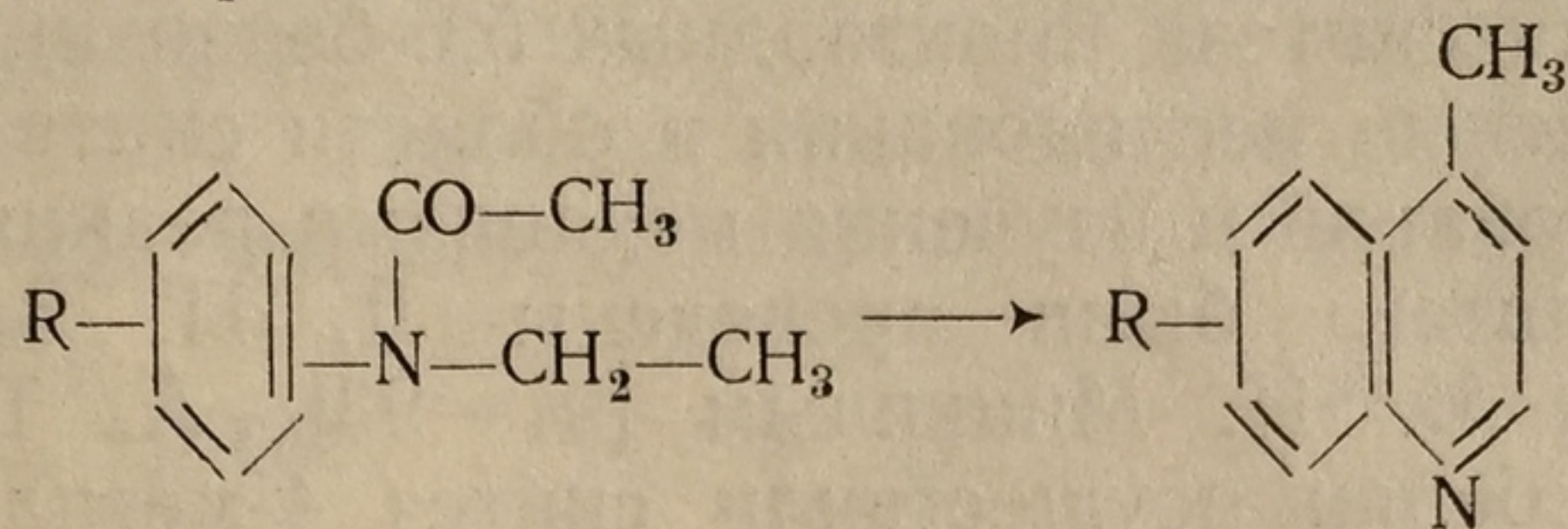
В реакцию с 1-ариллепидиниевыми солями, являющимися активными нуклеофильными реагентами, вводился ряд диазоаминосоединений. Показано, что независимо от условий реакции и характера реагентов получают этиленазокрасители, имеющие гидразонное строение.

При конденсации 2-пирролальдегида с различными 1-арилхинальдиниевыми соединениями получены неизвестные до сих пор диметиновые красители.

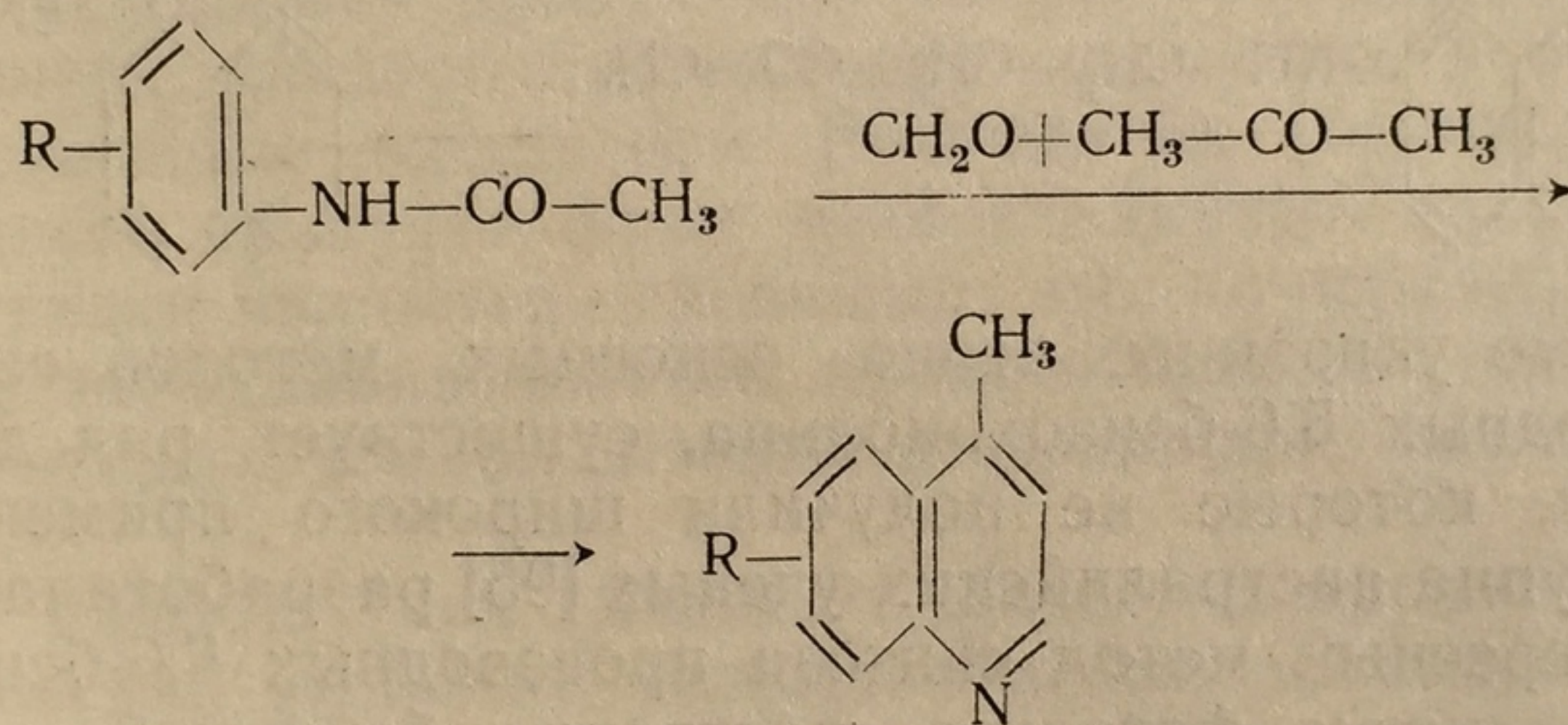
Осуществлен синтез ряда сульфамидных препаратов производных четвертичных гетероциклических солей. Исследования Пилюгина могут найти широкое применение для синтеза разнообразных соединений 5,6-бензохинолинового ряда.

Большое количество исследований в области синтеза хинолиновых соединений и изучения механизма реакций хинолинового синтеза выполнено Б. И. Ардашевым с сотрудниками [83—88].

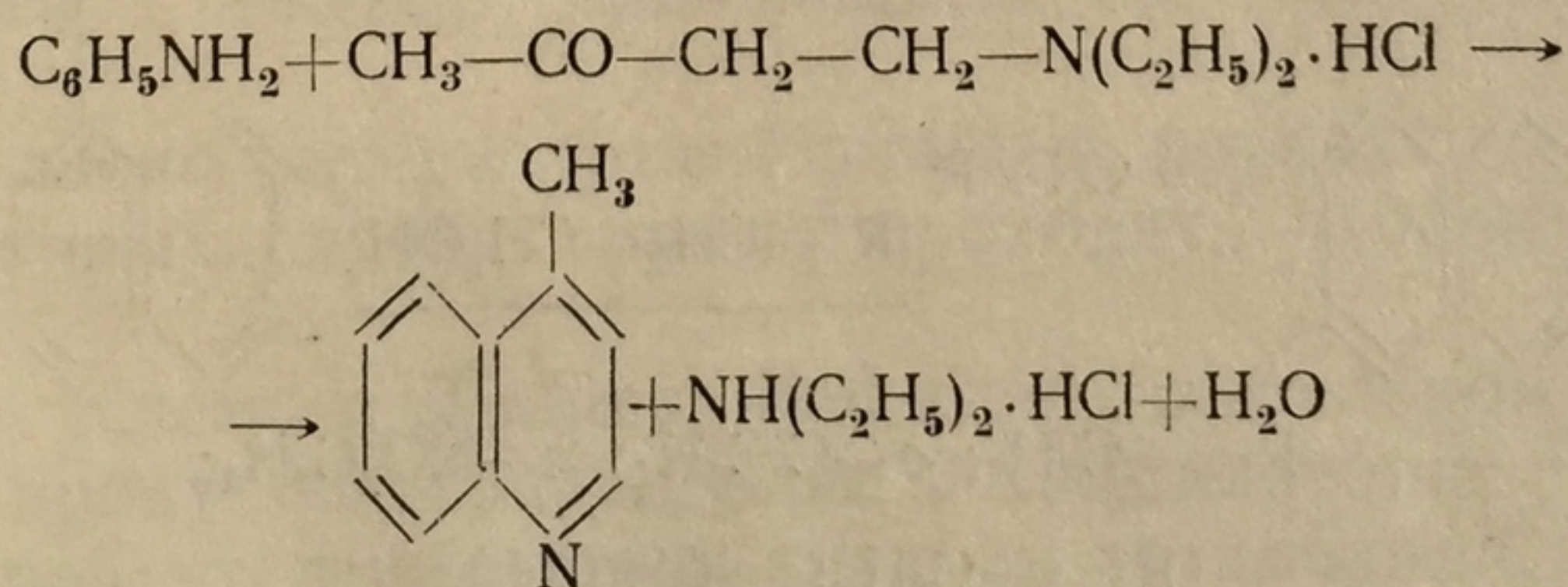
В этих исследованиях был разработан новый вариант синтеза лепидина в результате так называемой лепидиновой перегруппировки этилацетанилидов. Сущность последней заключается в том, что в присутствии солянокислой соли ароматических аминов этилацетамиды превращаются в производные лепидина.



Ими был разработан синтез хинолиновых соединений в результате перегруппировки алкилформиланилидов или при совместной конденсации ацетилированных ароматических аминов с формальдегидом и ацетоном



В дальнейшем для синтеза 4-метилхинолина была использована реакция ароматических аминов с основаниями Манниха, полученными из кетона, вторичных аминов и формальдегида:



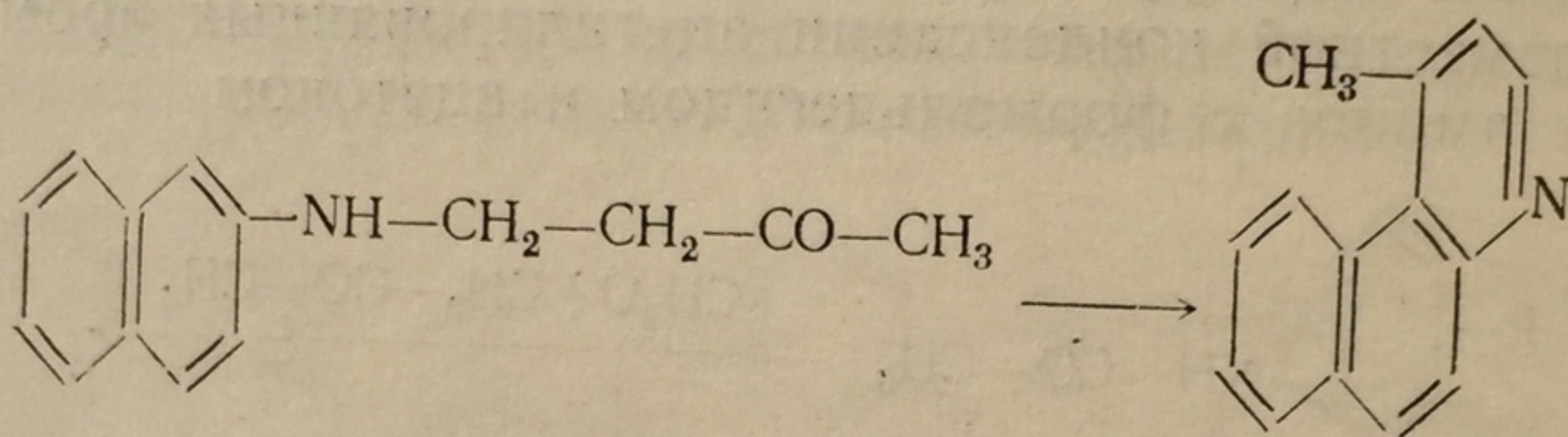
При конденсации азометина и его метилпроизводных с 2-ацетилфураном, 2-ацетилтиофеном, 2-ацетилпирролом был осуществлен синтез аналогов атофана, в кото-

рых вместо фенильного радикала в α -положении находятся гетероциклические ядра.

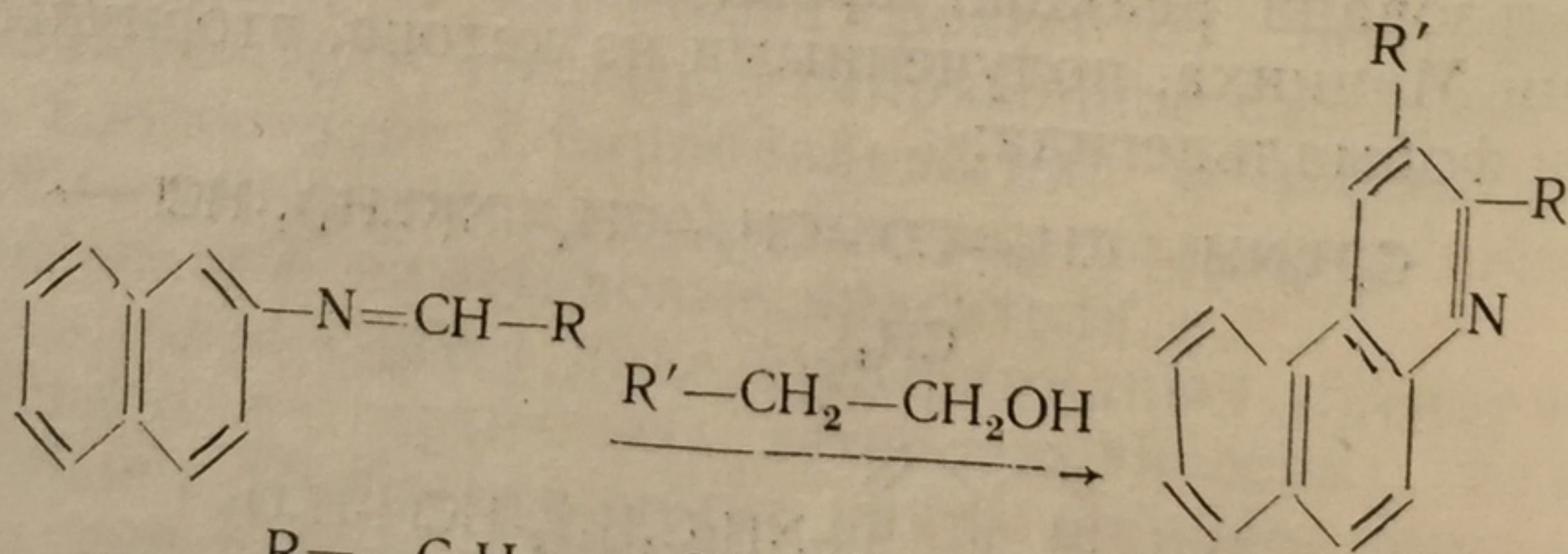
Синтезированные таким образом соединения оказали стимулирующее действие на рост растений.

Поскольку такого рода исследования носят общий характер, можно полагать, что они могут быть использованы и для синтеза производных 5,6-бензохинолина.

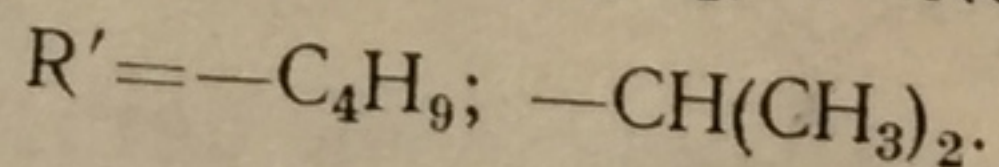
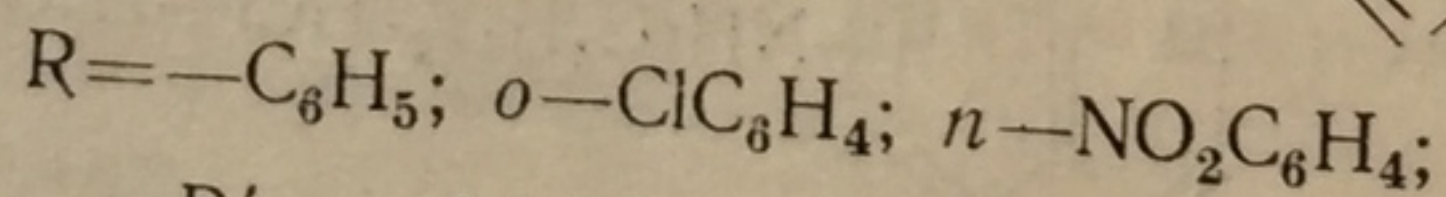
Интересные исследования в области синтеза хинолиновых оснований и изучения механизма реакции хинолинового синтеза были проведены Л. П. Залукаевым [89—90] и В. И. Минкиным [91—93]. А. Т. Бабаян, Н. П. Гамбарян осуществили синтез 4-метил-5,6-бензохинолина путем циклизации 4-(2'-нафтиламино)-бутано-2 [94]



Кроме указанных выше основных методов синтеза производных 5,6-бензохинолина, существует ряд других методов, которые не получили широкого применения. Так, группа австралийских ученых [95] разработала весьма интересный метод синтеза производных 5,6-бензохинолина путем фотолиза растворов бензаль-2-нафтиламина в первичных спиртах. Реакция может быть представлена следующей схемой:



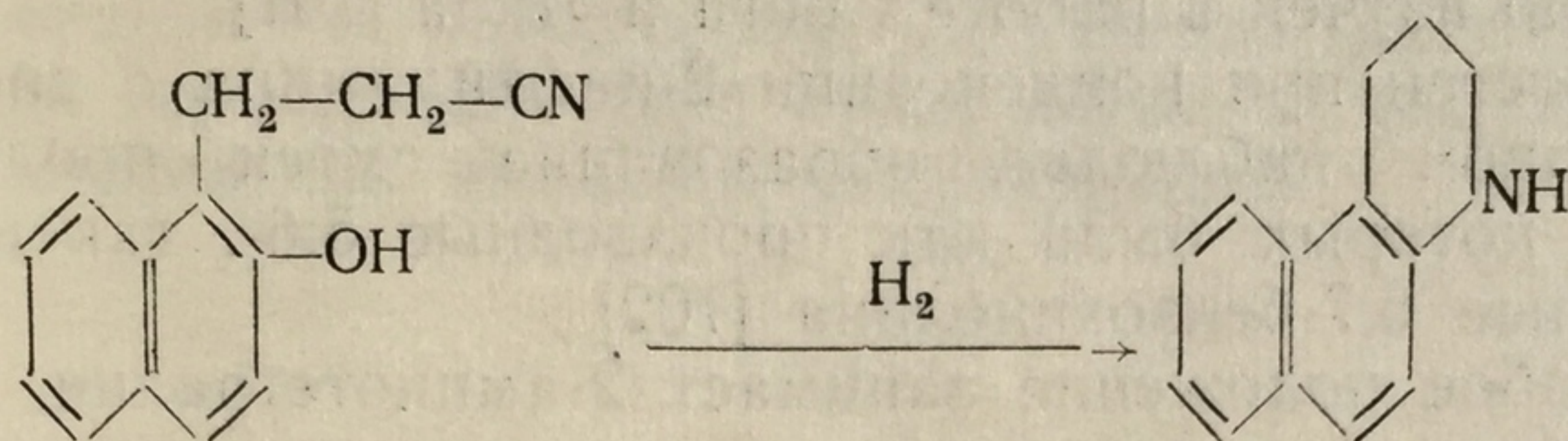
где



Группа польских ученых [96] при конденсации α - и β -ацетилантрацена с динафтиламинотимочевиной синтезировала 2-антрилпроизводные 5,6-бензохинолина.

Интересно отметить, что при нагревании хинолина или 5,6-бензохинолина со специально приготовленным никелем Ренея из хинолина образуется 2,2'-дихинолил, а из 5,6-бензохинолина — 2,2'-ди(5,6-бензохинолил) [97].

Синтез 1,2,3,4-тетрагидро-5,6-бензохинолина был осуществлен при восстановлении 1-(β-пропионитрил)-2-оксинафталина [98]



Как видно из приведенного выше обзора различных методов синтеза производных 5,6-бензохинолина, главными исходными продуктами являются 2-нафтиламин и различные кислородсодержащие вещества, в основном карбонильные соединения. Реакция их конденсации до конечного продукта носит многостадийный характер, но две стадии являются основными: это, во-первых, образование незациклизованного промежуточного соединения и, во-вторых, его циклизация в соединение хинолинового ряда.

В ряде случаев удалось в качестве промежуточных соединений выделить соответствующие аминокетоны, но все же их нельзя признать единственными промежуточными продуктами реакции.

Циклизация любого промежуточного соединения теоретически может проходить по углеродному атому в α- или в β-положении нафталинового ядра, что должно привести к синтезу производных 5,6- или 6,7-бензохинолина.

Согласно литературным данным, реакция циклизации в некоторых случаях может проходить в обоих направлениях.

Так, Клемо и Драйвер [99] при тщательном исследовании продуктов конденсации 2-нафтиламина с глицерином в присутствии серной кислоты установили, что в них содержится как 5,6-, так и 6,7-бензохинолины со значительным преобладанием первого.

Впоследствии было установлено, что если эту реакцию проводить в присутствии хлористого цинка, циклиза-

ция проходит исключительно в сторону образования производных 5,6-бензохинолина.

Интересные данные были получены при конденсации 2-нафтиламина с ацетилацетоном в присутствии концентрированной серной кислоты или фтористого водорода. Практически единственным продуктом реакции оказался 2,4-диметил-6,7-бензохинолин [100]. Этот вопрос был специально изучен в работе Синга и Лала [101].

Хьюсген при конденсации 2-нафтиламина с дибензилметаном наблюдал образование смеси продуктов, среди которых были как производные 5,6-, так и производные 6,7-бензохинолина [102].

Особое положение занимает 2-аминотетралин, который по своей структуре скорее можно рассматривать как диортозамещенное анилина.

В реакциях Скраупа и Дебнер—Миллера из 2-аминотетралина, как правило, получается смесь изомеров угловатого и линейного строения [103—104].

Но в ряде случаев все же возможно, исходя из 2-нафтиламина, осуществить синтез производных 6,7-бензохинолина, т. е. соединений линейного строения. Для этой цели необходимо лишь блокировать α -положение определенным заместителем.

Если в реакцию Скраупа вводить производные 2-нафтиламина, в которых в α -положении находятся заместители CH_3 , C_2H_5 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$, C_{10}H_7 , в таком случае образуются соединения линейного строения. Если в α -положении находятся такие заместители, как йод, бром, нитрогруппа, тогда в процессе реакции Скраупа происходит практически полное отщепление этих заместителей и наблюдается образование производных 5,6-бензохинолина, т. е. соединений угловатого строения [100—101; 105—106].

Но соотношение в конечных продуктах соединений линейного и угловатого строения зависит от природы заместителя, а также от условий реакции. Так, если в реакцию Скраупа вводился 1-хлор-2-нафтиламин, среди продуктов реакции были найдены 5,6-бензохинолин и незначительное количество хлорпроизводного 6,7-бензохинолина.

Однако в реакции с ацетоуксусным эфиром 1-хлор-2-нафтиламин преимущественно образует хлорпроизводное 7,8-бензохинолина.

Следовательно
зации промежу
амина с разл
ется основной
осуществляется
с отщепление
родном атоме.
По-видимому
строения терм
вание соедине

Следовательно, можно полагать, что реакция циклизации промежуточных продуктов конденсации 2-нафтиламина с различными веществами в α -положение является основной и преобладающей. В ряде случаев она осуществляется даже и тогда, когда циклизация связана с отщеплением заместителя, находящегося при α -углеродном атоме.

По-видимому, образование соединений ангулярного строения термодинамически более выгодно, чем образование соединений линейной конфигурации.

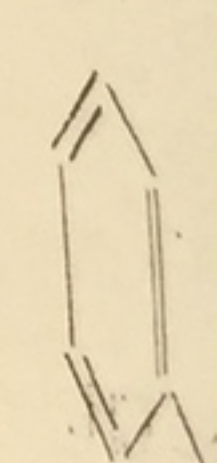
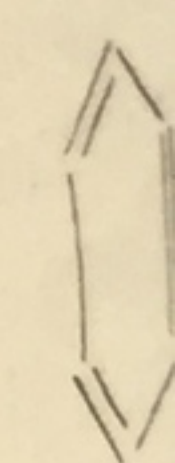
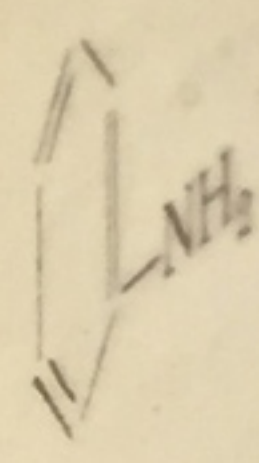
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 5,6-БЕНЗОХИНОЛИНА ПУТЕМ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ КОНДЕНСАЦИИ АЗОМЕТИНОВ С КЕТОНАМИ

Основанием для наших исследований в области химии 5,6-бензохинолина явились работы в области каталитической конденсации ацетиленов с ароматическими аминами, начатые еще в 1935 г. [107—116]. Было установлено, что первичные ароматические амины весьма активно конденсируются с ацетиленом в присутствии солей меди, ртути и серебра в качестве катализаторов. В качестве основного продукта реакции были получены соответствующие диэтилиденные основания, которые при нагревании превращаются в хинальдин и его производные.

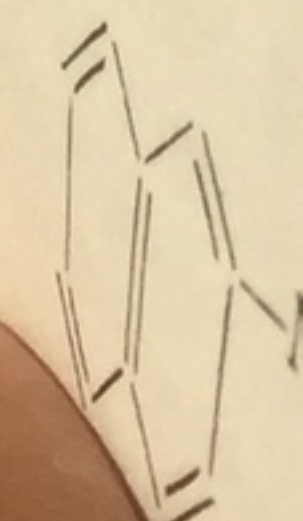
Для объяснения механизма этой реакции было высказано предположение о том, что первым продуктом конденсации является виниланилин, который очень легко изомеризуется в моноэтилиденанилин. В дальнейшем две молекулы моноэтилиденанилина вступают в реакцию конденсации, причем одна молекула выступает как азометин с поляризованной связью $\text{N}=\text{CH}$ — водородоакцептор, а другая как молекула с подвижным водородным атомом — донор водорода. В результате реакции происходит образование диэтилиденных оснований. Л. П. Залукаевым было доказано, что они имеют строение производных тетрагидрохинальдина [90].

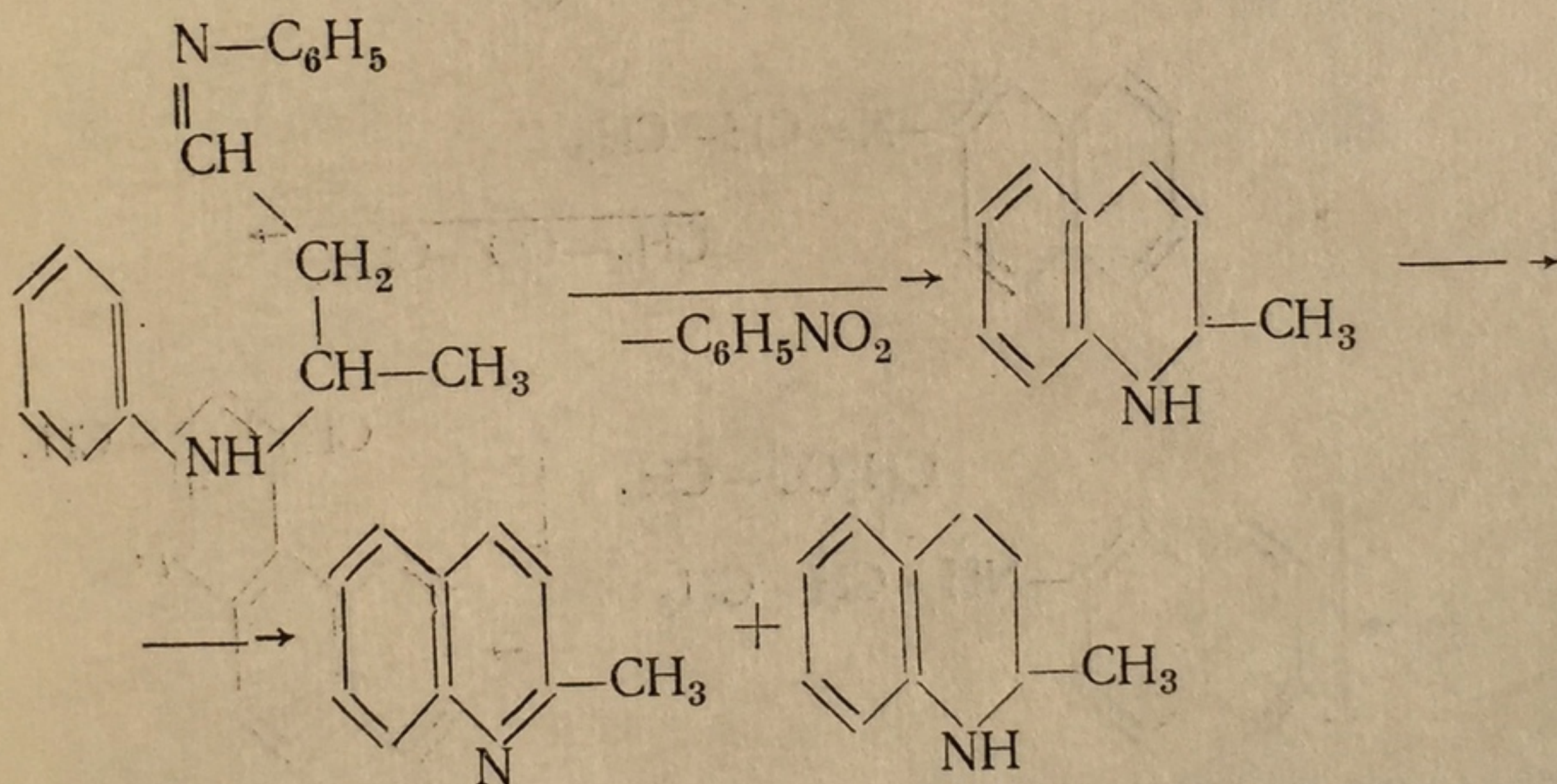
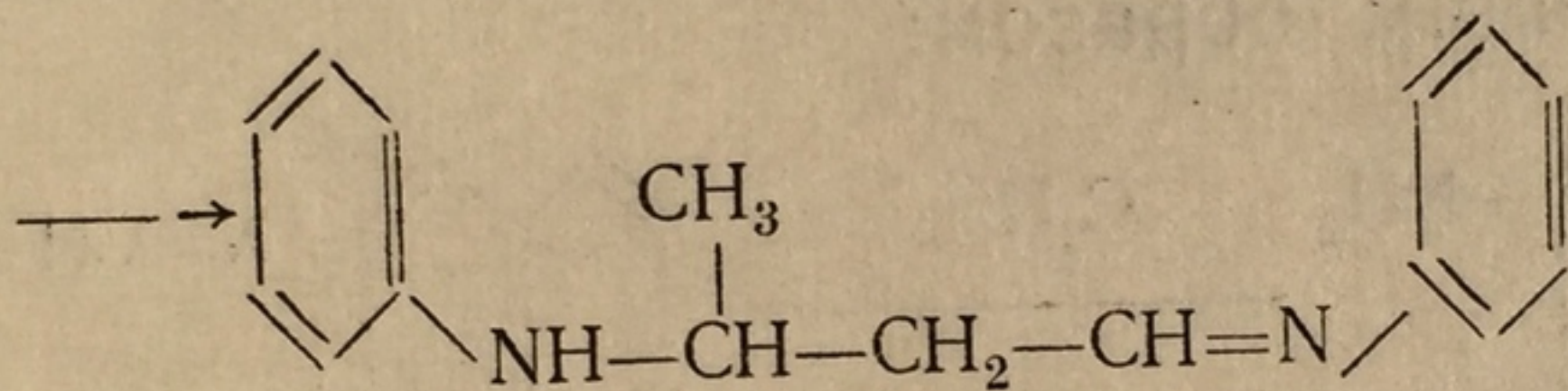
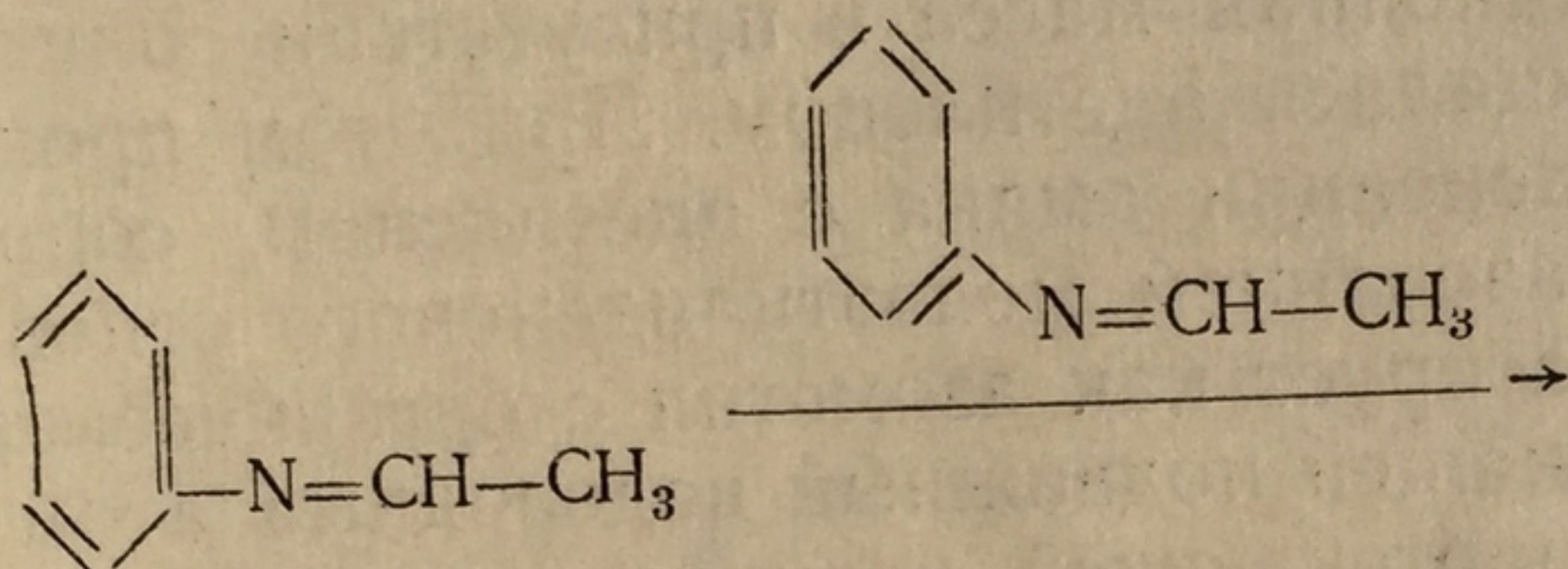
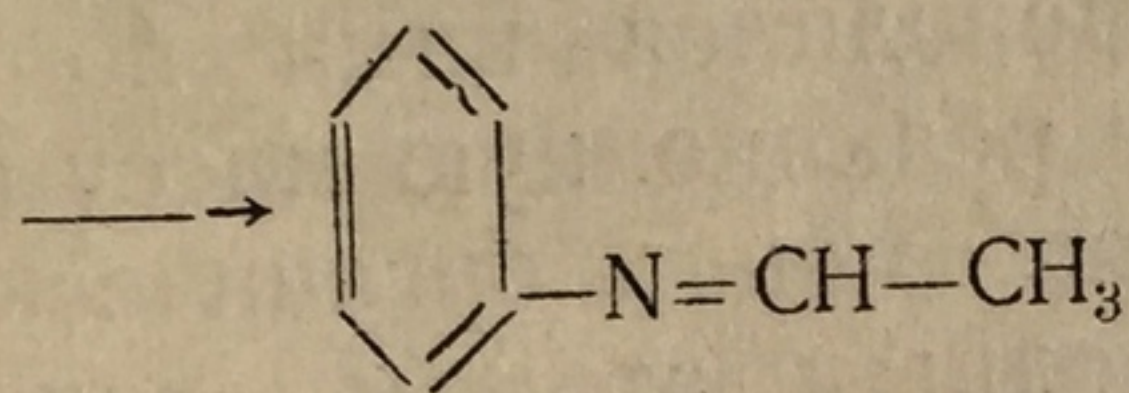
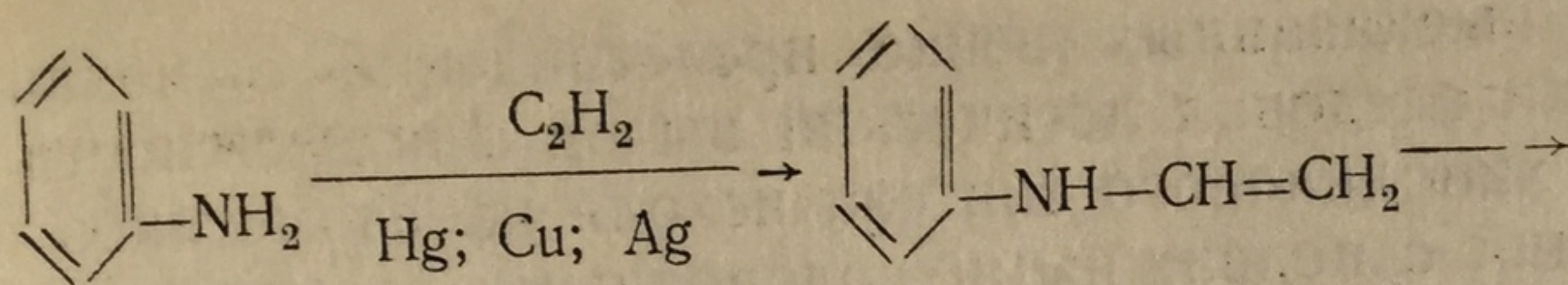
При нагревании последних происходит реакция расщепления, сопровождающаяся образованием дигидрохинальдина, а затем хинальдина или его производных.

Весь цикл этих превращений можно представить следующим образом:

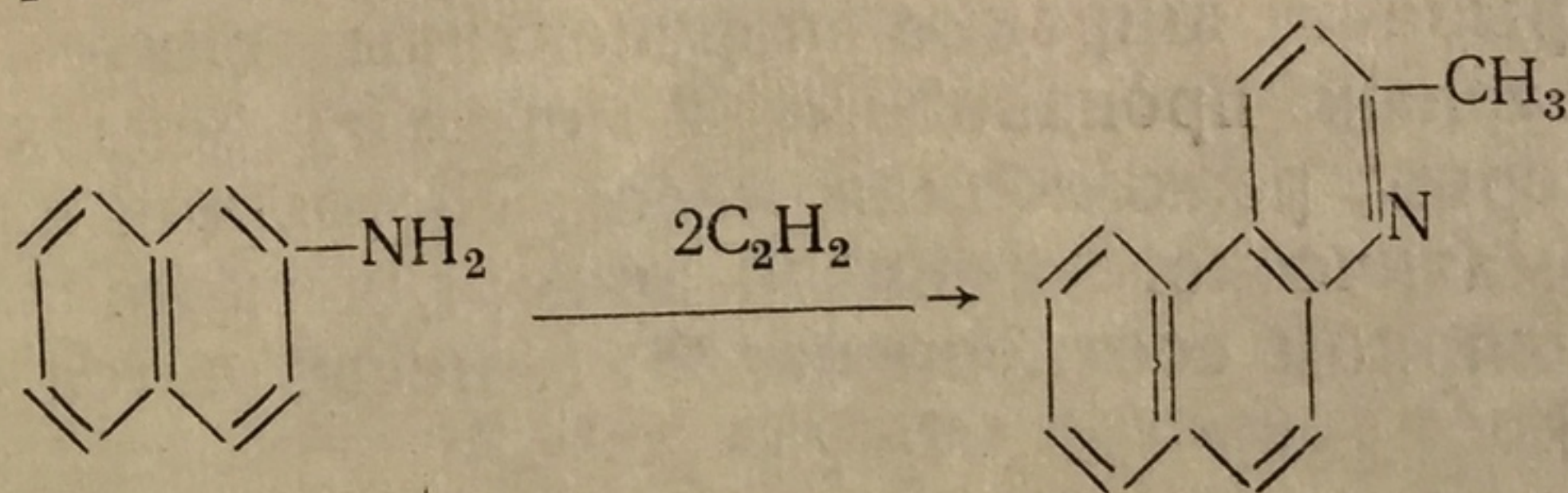


Вводя в реакцию соли осадка [117]





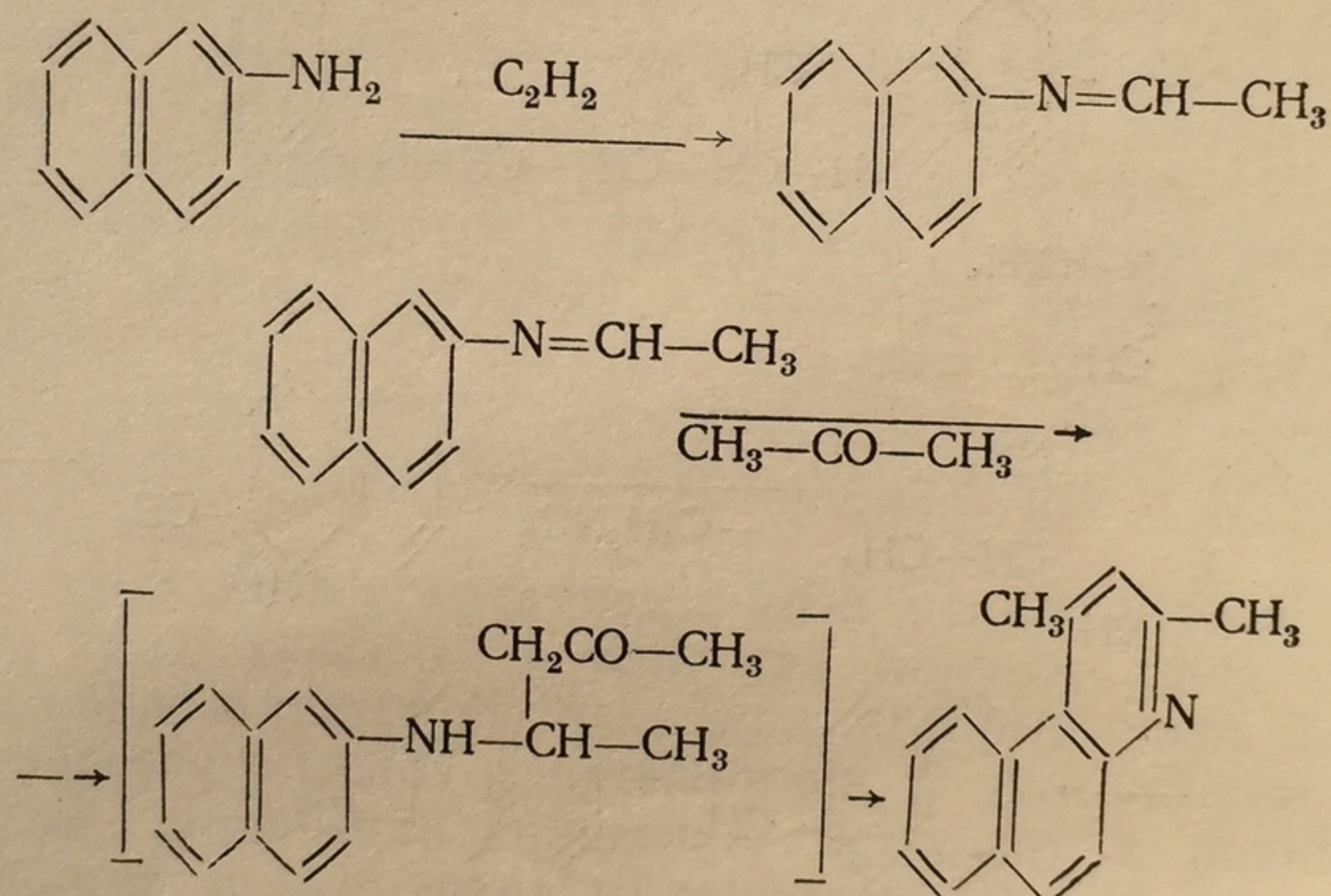
Вводя в реакцию с ацетиленом 2-нафтиламин в присутствии солей меди или ртути, нам впервые этим методом удалось осуществить синтез 2-метил-5,6-бензохинолина [117]



Из высказанных выше представлений о механизме реакции следовал логический вывод о возможности развития хинолинового синтеза исходя из азометинов и соединений с подвижными водородными атомами.

Эксперимент проводился нами по двум направлениям: во-первых, в реакционную массу вводился первичный ароматический амин и органическое соединение с подвижным водородным атомом, например ацетоном, затем реакционная масса в присутствии соли ртути или меди насыщалась ацетиленом. При этом проходила реакция конденсации амина с ацетиленом, сопровождающаяся образованием моноэтилиденового основания. Последнее реагирует как азометин с органической молекулой, содержащей подвижный водородный атом [118].

Схему протекающей реакции в случае взаимодействия 2-нафтиламина, ацетилена и ацетона можно выразить следующим образом:



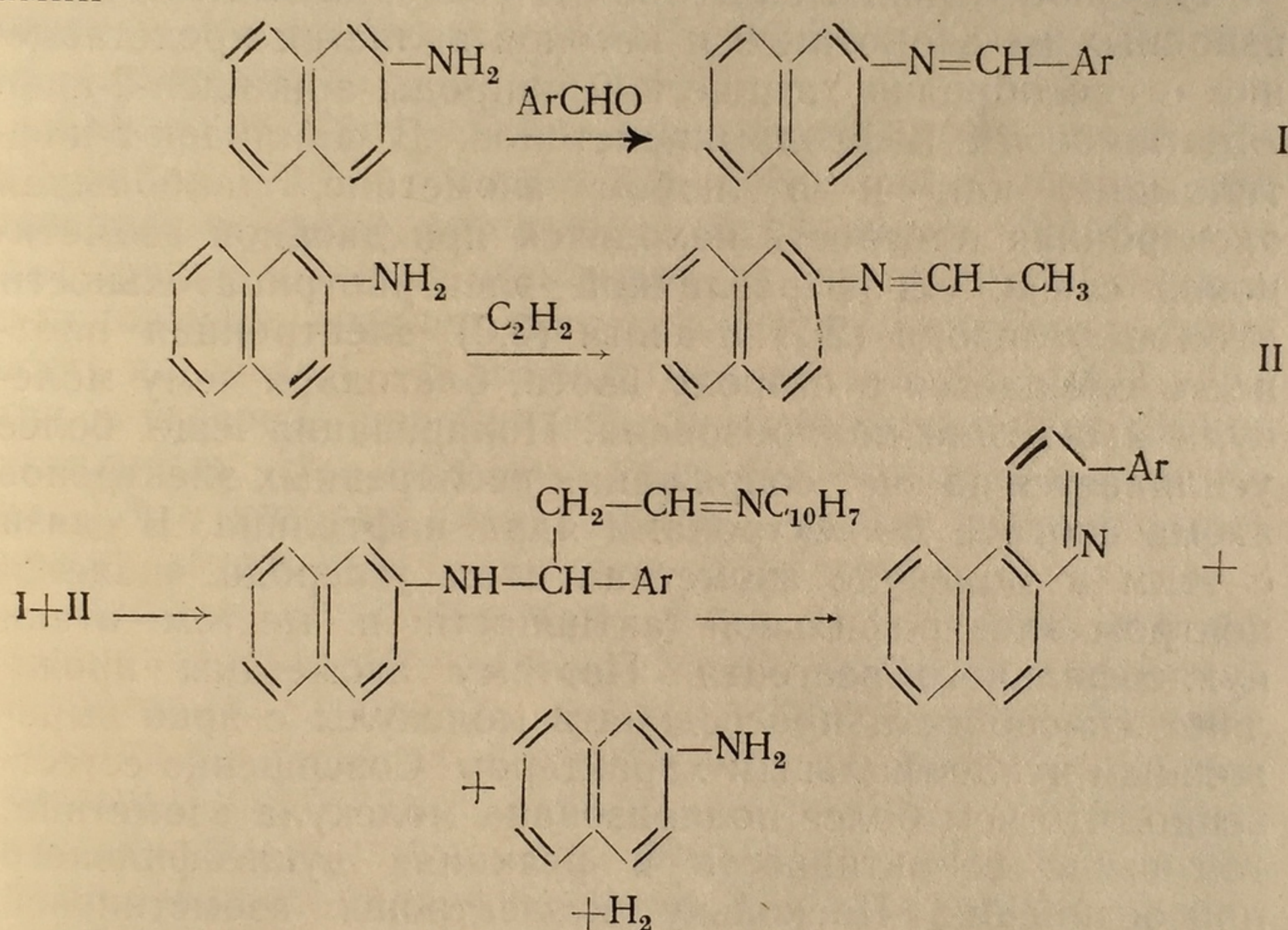
Этим способом нам удалось синтезировать 2,4-диметил-5,6-бензохинолин.

Если вместо ацетона вводить в реакцию другие метилкетоны, можно осуществить синтез других алкилзамещенных 5,6-бензохинолина. Следовательно, этот способ открывает широкие перспективы синтеза самых разнообразных производных 2-метил-5,6-бензохинолина.

Во-вторых, реакционная масса, состоящая из первичного ароматического амина и ароматического альдегида в молекулярном соотношении 2 : 1, насыщается ацетиленом [119].

Предполагается, что половинное количество ароматического амина вступает во взаимодействие с альдегидом, образуя соответствующий азометин. Другая часть ароматического амина реагирует с ацетиленом, образуя моноэтилиденные основания.

Образующийся азометин вступает во взаимодействие с моноэтилиденным основанием, последнее выступает как молекула с подвижным водородным атомом. В процессе реакции первоначально образуется продукт конденсации двух молекул азометина, который далее превращается в хинолиновое основание и ароматический амин



Такое представление о механизме реакции было подтверждено получением в ряде случаев теоретически ожидаемых промежуточных продуктов реакции [121].

В дальнейшем этот способ синтеза хинолиновых соединений был несколько видоизменен: первоначально из ароматического амина и ароматического альдегида получалось соответствующее шиффово основание. Затем к нему добавлялось эквимолекулярное количество анилина, соль ртути, после чего реакционная масса насыщалась ацетиленом. Превращение продуктов конденсации в хинолиновое основание осуществлялось термическим

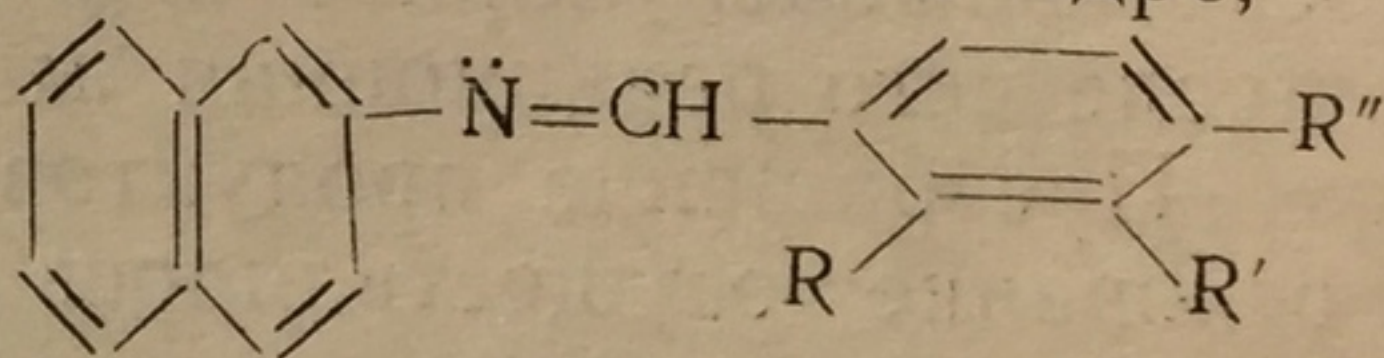
методом или путем нагревания катализата со спиртовым раствором соляной кислоты.

В этом варианте конечные продукты реакции получаются с хорошим выходом и в более чистом виде, но, конечно, характер химических процессов в обоих случаях совершенно одинаковый [122—126].

Все указанные выше исследования достаточно убедительно доказали возможность успешного развития хинолинового синтеза на основе реакций конденсации азометинов и органических соединений, содержащих подвижные водородные атомы.

Научной основой синтезов 5,6-бензохинолиновых производных из азометинов и кетонов является представление о своеобразии химической природы арилиден-2-нафтиламина и 2-нафтиламинокетонов. В арилиден-2-нафтиламине, как и в любом азометине, наибольшая электронная плотность находится при двойной азометиновой связи. Из-за различной электроотрицательности атомов углерода (2,7) и азота (3,0) электронная плотность смещается в сторону азота, благодаря чему молекула азометина поляризована. Поляризация еще более усиливается за счет сопряжения неспаренных электронов атома азота с π -электронами ядра нафталина. В связи с этим в молекуле азометина атом углерода является центром электрофильной активности и местом атаки нуклеофильного реагента. Поэтому азометины проявляют способность просоединять молекулы с ярко выраженным нуклеофильным характером. Совершенно естественно, что чем более поляризована молекула азометина, тем выше ее активность в реакциях нуклеофильного присоединения. Поскольку π -электроны азометиновой связи находятся в сопряжении с π -электронами нафталинового и бензольного ядер, ясно, что на поляризацию азометиновой связи, а следовательно, и на ее активность будут оказывать влияние заместители, находящиеся как в ядре нафталина, так и в бензольном кольце.

Но поскольку в качестве амина мы исследовали главным образом 2-нафтиламин, влияние на поляризацию азометина должны оказывать в первую очередь заместители, находящиеся в бензольном ядре,



Можно признать, что электронодонорные заместители, повышая электронную плотность на атоме углерода азометиновой связи, будут уменьшать активность азометинов, а электроноакцепторные — увеличивать. Наши данные подтверждают это положение.

В реакцию с арилиден-2-нафтиламинами мы вводили различные соединения с подвижными атомами водорода. Среди них — альдегиды (ацетальдегид, пропионовый альдегид), метилкетоны (ацетон, ацетофенон и его производные, ацетилфуран, ацетилтиофен, ацетилпиридин, ацетилкумарин, циклопентанон, циклогексанон и т. д.), дикетоны (димедон, индандион, фенилин, барбитуровая кислота, пиразолидиндион-1,3), кетокислоты, малоновый эфир, антипирин и др. [126—142].

Общее в структуре этих соединений состоит в том, что все они содержат подвижные водородные атомы при углеродном атоме, соседнем с карбонилем. Карбонильная группа, смещая электроны от углеродного атома в α -положении, создает недостаточную электронную плотность на связи C—H. Вследствие этого водородный атом при α -углероде приобретает значительную химическую активность. Это особенно ярко проявляется в дикетонах-1,3, в которых метиленовая группа располагается между двумя карбонильными группами.

Нашими исследованиями было установлено, что реакция конденсации арилиден-2-нафтиламина с кетонами значительно ускоряется в присутствии кислотного катализатора, в качестве которого мы использовали солянокислый 2-нафтиламин либо концентрированную соляную кислоту. Мы полагаем, что катализатором в изучаемых нами реакциях является протон. Как катализатор он способствует активации молекул обоих реагирующих веществ, содействуя образованию таких электронных конфигураций, которые необходимы для их взаимодействия и образования новых связей.

Конкретно действие протона на азометиновую связь можно представить следующим образом: азометин как основание, имеющее неподеленную пару электронов при азоте, присоединяет протон, в результате чего образуется соответствующий катион, который уже не обладает нуклеофильной активностью. Известно, что катионный заряд, образовавшийся в результате связывания необобщенной электронной пары атома азота протоном, уже не

способен перемещаться по цепи сопряжения. Образование катиона и наличие положительного заряда при азоте будут усиливать поляризацию азометиновой связи. Активность протона как катализатора заключается также и в том, что его радиус (10^{-13} см) значительно меньше радиуса любого иона металла, поэтому для протона характерно высокое поляризующее действие в сочетании с очень слабым стерическим ограничением. В основании Шиффа атомы азота и углерода азометиновой связи в какой-то степени экранированы внешним двойным слоем π -электронов, поэтому в связи с перемещением электронов от углерода к азоту происходит частичное обнажение ядра атома углерода, что будет еще больше способствовать его взаимодействию с нуклеофильным реагентом. Следовательно, протон, усиливая поляризацию реагирующих молекул, увеличивает электрофильность основания Шиффа и нуклеофильность молекулы кетона. Такое представление о характере действия протона было подтверждено экспериментально. Для этой цели в реакцию с кетонами мы вводили солянокислую соль азометина в абсолютном спирте. Реакция протекала весьма активно.

Действие кислоты как катализатора в реакции конденсации азометинов с метилкетонами можно рассматривать как введение положительного заряда в исходное вещество, который еще более изменяет электронное распределение зарядов в молекуле азометина, способствуя реакции нуклеофильного присоединения.

Поэтому можно полагать, что в качестве катализаторов в этих реакциях вместо протона могут выступать катионы металлов и особенно катионы переходных металлов с заполненной и незаполненной d -электронной оболочкой.

И действительно, проводимые нами специальные опыты показали, что в реакциях конденсации азометинов с метиларилкетонами в качестве активных катализаторов могут быть использованы соли ряда металлов. Среди испытанных нами солей металлов Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Hg, Ag наиболее высокую каталитическую активность обнаружили соли ртути, железа и кобальта [139].

Согласно нашим данным, галоидные соединения металлов по своей активности образуют следующий ряд: $\text{Hg}^{2+} > \text{Fe}^{3+} > \text{Co}^{2+} > \text{Pt}^{2+} > \text{Ag}^{+} > \text{Ni}^{2+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Zn}^{2+}$.

Причина каталитической активности солей металлов заключается в их способности к комплексообразованию в первую очередь с молекулой азометина, с которой они образуют достаточно устойчивые комплексные соли. Координация осуществляется за счет свободной электронной пары атома азота. В результате координации возможно изменение гибридизации валентных орбит атома азота, поэтому комплексные соединения азометина с солью металла можно рассматривать и как промежуточные соединения, в которых активируются молекулы азометина.

В литературе имеются данные о возможности образования комплексных соединений солей металлов с ароматическими аминами за счет взаимодействия *d*-электронов атома металла с неспаренными электронами атома азота. В этих соединениях ароматические амины выступают в роли органического лиганда. Но в случае азометина в молекуле одновременно содержится и π -связь, связывающая два гетероатома, т. е. участок с наибольшей электронной насыщенностью. Поэтому в образовании комплексного соединения азометина с солью металла со стороны молекулы азометина может принимать участие как неподеленная электронная пара атома азота, так и π -электроны азометиновой связи.

Поэтому соединение [143—145] металла с азометином можно рассматривать как комплексное соединение смешанного типа, т. е. своеобразный π -комплекс, в котором *d*-электроны металла вступают и во взаимодействие с π -орбиталью молекулы азометина. В этом комплексе азометин играет роль лиганда. Такой характер взаимодействия молекулы азометина с солью металла приводит к стабилизации комплекса и ослаблению кратной связи. Последнее проявляется в изменении электронной плотности на углероде, в разрыхлении π -связи и активации атома углерода, что в конечном счете облегчает атаку нуклеофильного реагента и создает условия для образования новых химических связей.

Следовательно, основным фактором, определяющим характер реакции, будет являться способность образующихся комплексов вступать в реакцию с метилкетонами. Как известно, химическая активность образующихся комплексов будет находиться в прямой зависимости от химической природы металла—комплексообразователя.

По-видимому, не случайно среди изученных нами солей металлов в качестве наиболее активных катализаторов оказались соли ртути. Повышенную каталитическую активность солей ртути можно объяснить высокой подвижностью электронов в заполненной $5d^{10}$ орбитали, а также легкой поляризуемостью катиона ртути [146—147]. Известно, что соли ртути являются хорошими комплексообразователями для олефинов, соединений с π -связью. Это прежде всего объясняется тем, что в таких комплексах образуется дативная связь, т. е. смещение электронной плотности от центрального атома к лиганду.

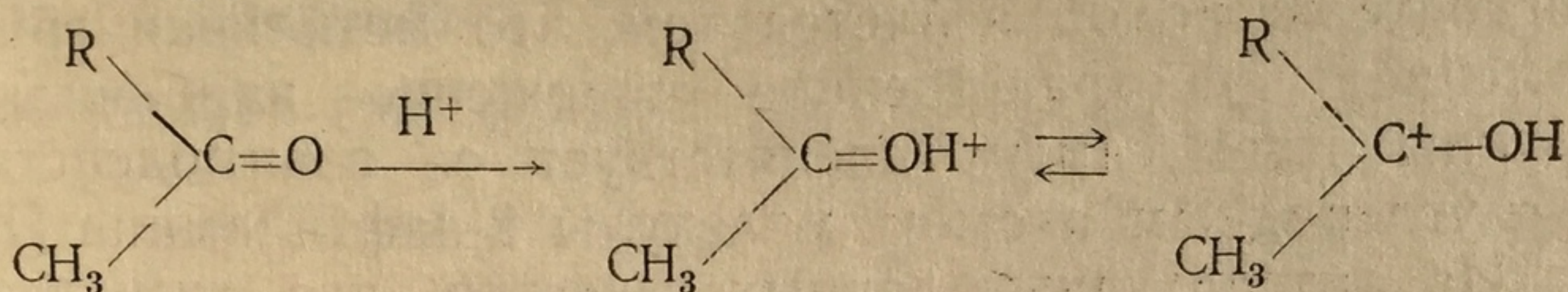
Исследование различных солей ртути в качестве катализаторов позволило установить и влияние аниона соли. Активность анионов солей окисной ртути понижается в ряду следующим образом: $\text{NO}_3^- > \text{Br}^- > \text{SO}_4^- > \text{Cl}^-$.

Вопрос о том, какое влияние оказывают соли металла на второй компонент реакции, метиларилкетон, нуждается еще в дальнейшем изучении, хотя совершенно не исключена координация иона металла с атомом кислорода кетона, что может повлиять на уменьшение кратности связи карбонильной группы в результате смещения π -электронов к атому кислорода.

При рассмотрении механизма реакции конденсации мы не учитывали того обстоятельства, что молекула азометина не имеет планарной конфигурации [148]. В результате конкуренции Р- и π -электронов азота за сопряжение с π -электронами бензольного кольца молекулы анилина последнее выведено из плоскости молекулы на $\sim 60^\circ$. В литературе имеются данные о том, что протонирование ароматических азометинов приводит к установлению плоскостной конфигурации молекулы. Поскольку реакцию конденсации азометинов с кетонами мы проводим в кислой среде, можно полагать, что используемый нами кислотный катализатор оказывает соответствующее влияние на изменение первоначальной конфигурации молекулы азометина. Поэтому мы полагаем, что вопрос об акопланарности молекулы азометина в реакциях конденсации нуждается еще в дополнительном исследовании.

Можно допустить, что протон как катализатор оказывает активирующее влияние и на второй компонент реакции — молекулу метилкетона. Известно, что в пере-

ходном состоянии реакции кислотного катализа карбо-
нильная группа способна присоединять протон

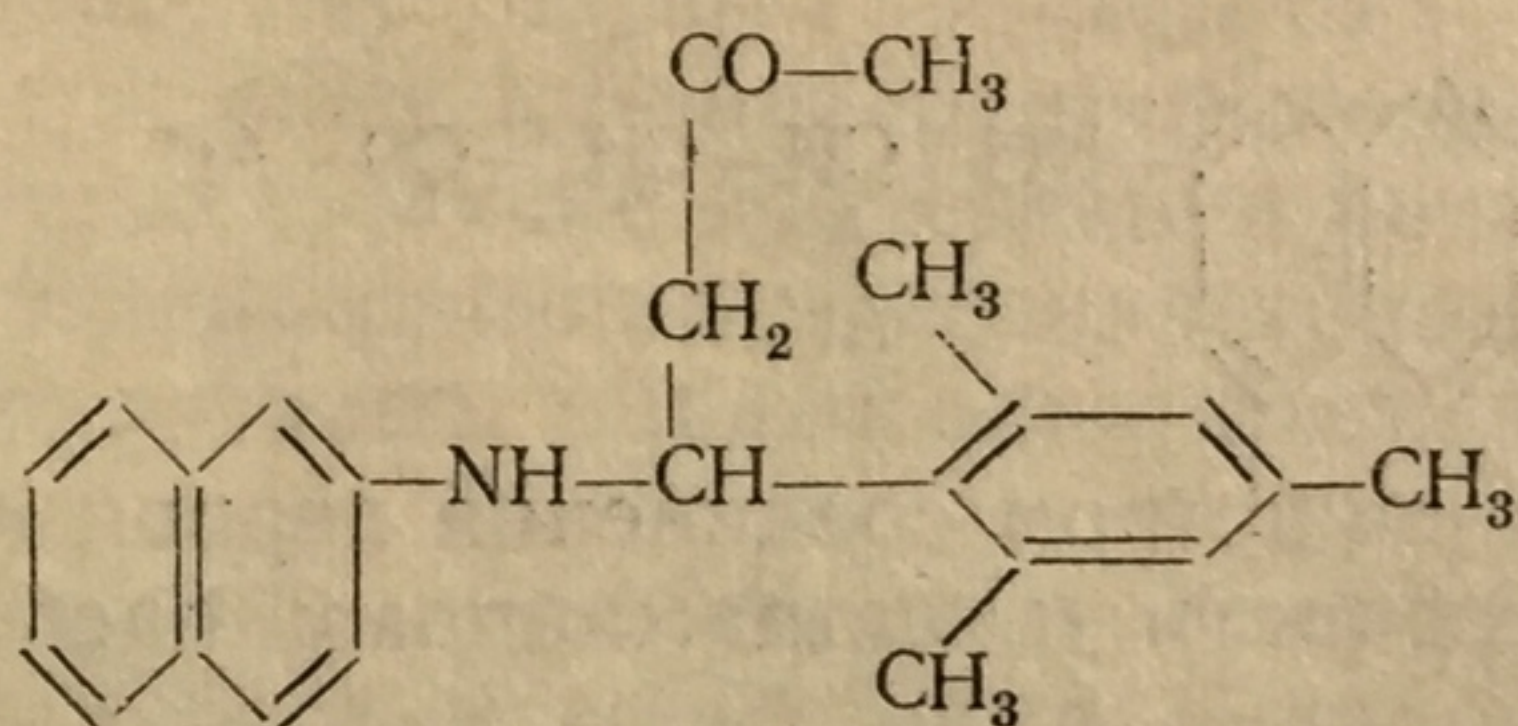


в результате чего образуется ряд промежуточных не-
устойчивых соединений типа карбоксоновых ком-
плексов, в которых водород при α -углеродном атоме
благодаря ослаблению связи с углеродными атомами
может отщепиться в виде протона.

Конечно, здесь не исключена возможность активиро-
вания молекулы кетона и по другому механизму, напри-
мер через образование енольной формы.

С целью изучения зависимости между строением мо-
лекулы азометина и кетона и их химическими свойствами
в реакциях конденсации были проведены две серии
опытов. В одной из них изменялось строение азометина,
в другой — один и тот же азометин вводился в реакцию
с кетонами различного химического строения. Перво-
начально изучалась реакция конденсации ацетона с ари-
лиден-2-нафтиламинами, полученными из 2-нафтиламина
и ароматических альдегидов с заместителями различного
характера. По выходу соответствующего 4-метил-2-арил-
производного 5,6-бензохинолина было сделано заключе-
ние о влиянии заместителей в молекуле альдегида на те-
чение реакции.

Так, при взаимодействии 4-метилбензаль-2-нафтил-
амина с ацетоном выход 4-метил-2-(*n*-толил)-5,6-бен-
зохинолина был равен 34%. При взаимодействии
o,n-диметилбензаль-2-нафтиламина с ацетоном выход
4-метил-2-(*o,n*-диметилфенил)-5,6-бензохинолина оказал-
ся равным 20%. При взаимодействии 2,4,6-триметилбен-
заль-2-нафтиламина с ацетоном был выделен продукт
присоединения — 4-метил-4-(2'-нафтиламино)-бутан-
он-2

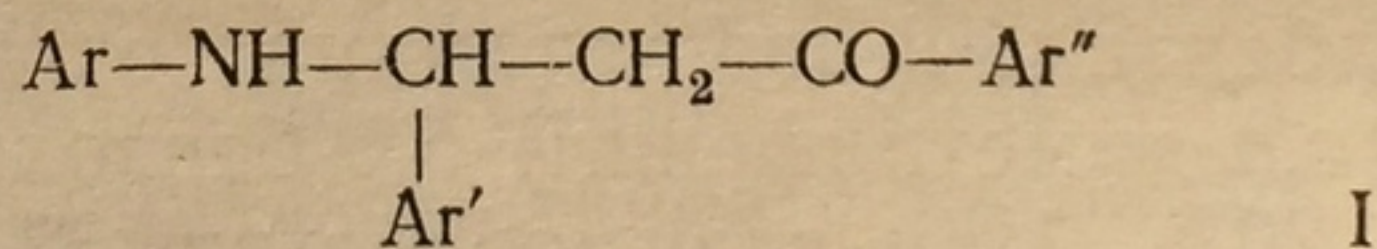


который в жестких условиях реакции не удалось циклизовать в хинолиновое основание. По-видимому, это обстоятельство объясняется тем, что метильная группа изменяет пространственное положение карбонильной группы и тем самым препятствует ее взаимодействию с α -углеродным атомом молекулы 2-нафтиламина [149].

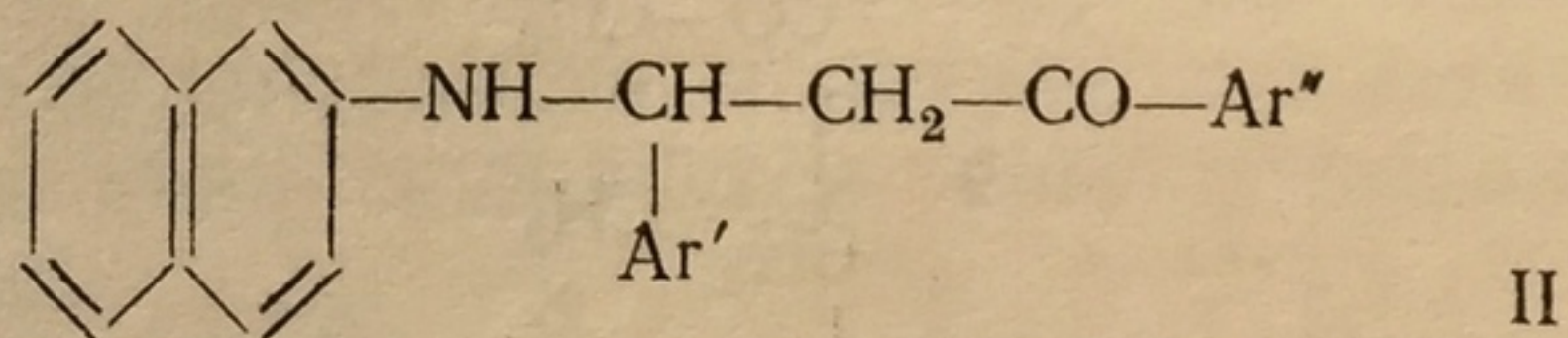
Из литературных данных известно, что химическая активность метиларилкетонов прежде всего зависит от влияния заместителей, находящихся в орто-положении к ацетилу. Так, например, 5-нитро-2-тиофеновый альдегид еще сравнительно легко реагирует с 4-метоксиацетофеноном, но с большим трудом реагирует с 2,4-диметоксиацетофеноном и совершенно не реагирует с 2,4,6-триметоксиацетофеноном. Нам относительно легко удалось ввести в реакцию с бензаль-2-нафтиламином *n*-метилацетофенон, но пока не удалось ввести в реакцию *o*, *n*-диметилацетофенон и 2,4,6-триметилацетофенон [150]. По-видимому, в изучаемых нами условиях достаточно одной метильной группы в орто-положении к ацетилу, чтобы создать пространственные препятствия, затрудняющие сближение реакционных центров, которые необходимы для осуществления реакции [151—153].

Своеобразно в реакциях с азометинами ведут себя 1,3-дикетоны, индандион, димедон, пиразолидиндион-3,5 и т. д., которые активно вступают в реакцию конденсации и в отсутствие катализатора.

По своим химическим свойствам продукты конденсации азометиннов с кетонами можно разделить на две основные группы — β -арил- β -анилинокетоны, полученные при взаимодействии арилиденанилинов с кетонами (I) [144—146],



и β -арил- β -(2-нафтиламино)-кетоны, полученные при взаимодействии арилиден-2-нафтиламина с кетонами (II),

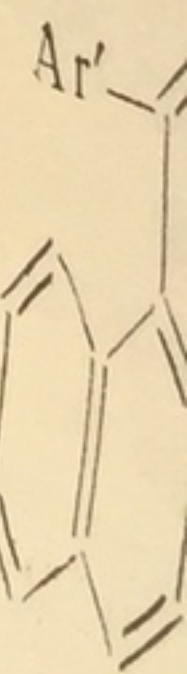
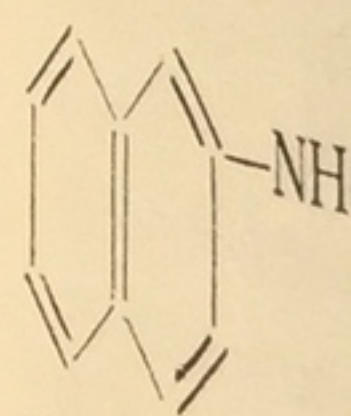


Характерным свойством соединений первой группы является их способность к гидраминному расщеплению на

ароматичес
с соляной
Ar-NH-

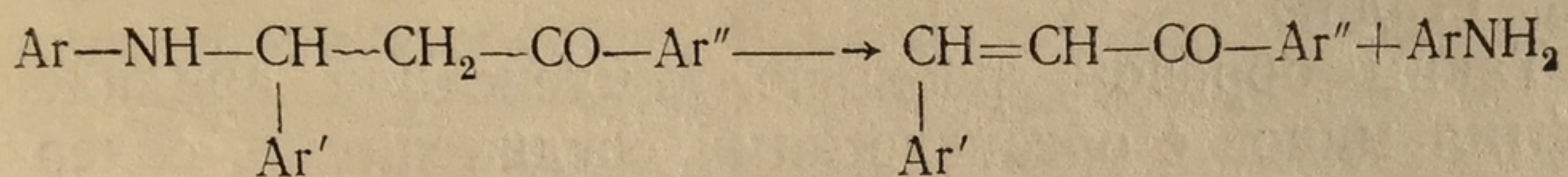
т. е. в эти
легко разр
зации этих
результате
тонами вме
стве единс
матический
образовани
ричной реа
чально обра

Соверше
нафтиламин
ной соляной
расщеплени
является их
ваться в пр



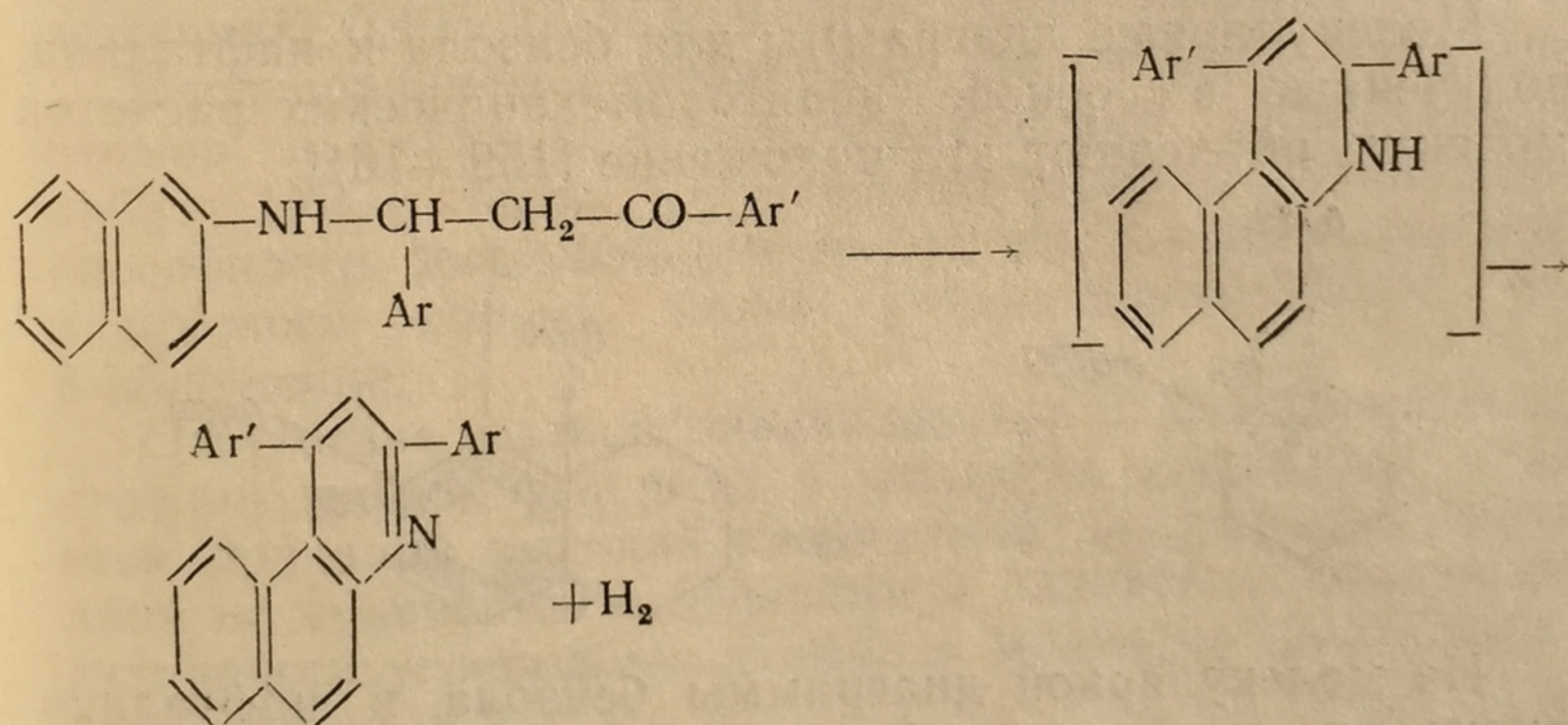
Весьма вероя
будет соответс
хинолина. Одр
производных 2-
не удалось обн
ного продукта.
Поэтому, про
амина с органич

ароматический амин и халкон [154—157] при нагревании с соляной кислотой



т. е. в этих соединениях связь—NH—CH—ослаблена и легко разрывается, иногда даже в процессе кристаллизации этих продуктов. Поэтому в некоторых случаях в результате реакции арилиденпроизводных анилина с кетонами вместо ожидаемых β-ариламинокетонов в качестве единственных продуктов реакции получают ароматический амин и халкон. В свете наших исследований, образование этих соединений является результатом вторичной реакции — гидраминного расщепления первоначально образующегося аминокетона [158].

Совершенно иными свойствами обладают β-арил-2-нафтиламинокетоны. При нагревании с концентрированной соляной кислотой пока не замечено их гидраминное расщепление. Характерным свойством этих соединений является их способность относительно легко циклизироваться в производные 5,6-бензохинолина [139—142]



Весьма вероятно, что первым продуктом циклизации будет соответствующее 1,2-дигидропроизводное 5,6-бензохинолина. Однако в случае конденсации бензилиденовых производных 2-нафтиламина с метилкетонами нам пока не удалось обнаружить образование этого промежуточного продукта.

Поэтому, проводя конденсацию арилиден-2-нафтиламина с органическими веществами в присутствии кис-

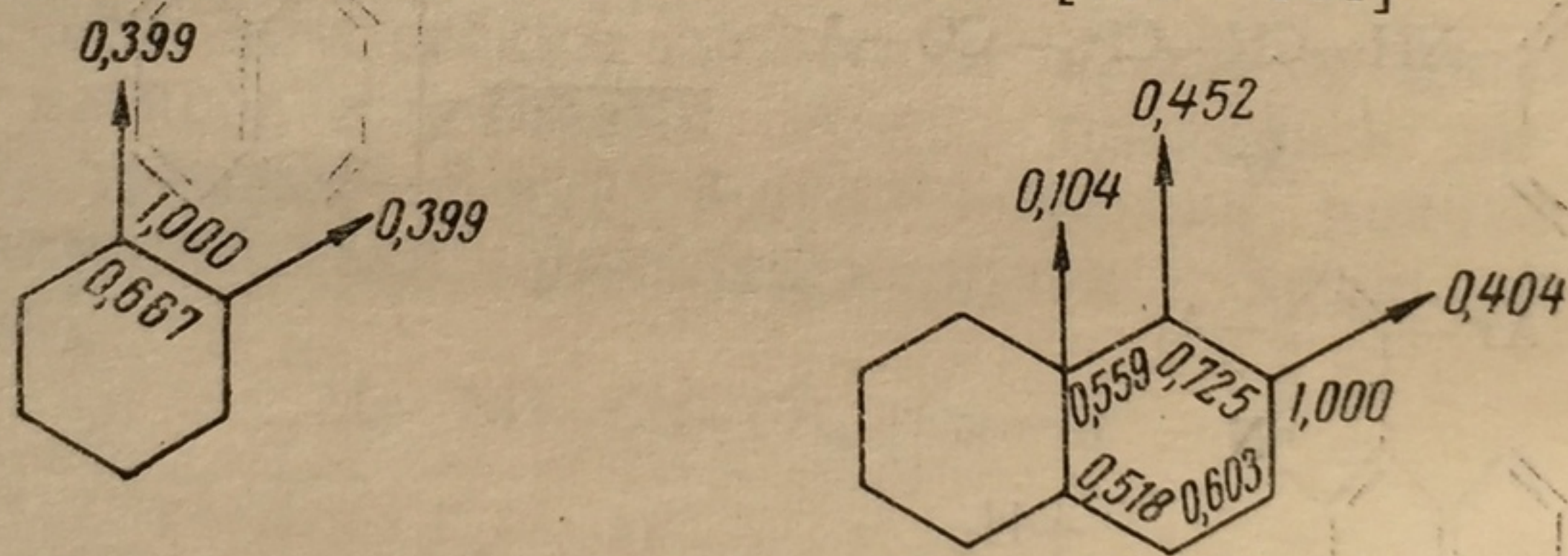
лотного катализатора, можно осуществить синтез различных производных 5,6-бензохинолина практически в одну стадию.

Таким образом, реакцию конденсации арилиден-2-нафтиламинов с органическими соединениями, содержащими подвижные водородные атомы, можно рассматривать как основной метод синтеза производных 5,6-бензохинолина.

Причину столь резкого химического различия в свойствах аминокетонов, полученных из арилиденпроизводных анилина и арилиденпроизводных 2-нафтиламина, нужно искать, по-видимому, в различиях химической природы бензольного и нафталинового ядра. Как молекула бензола, так и молекула нафталина не имеют дипольного момента, поскольку 6 π -электронов бензола и 10 π -электронов нафталина распределены равномерно, т. е. электронная плотность у любого атома углерода в этих соединениях равна единице.

Это обстоятельство предполагает идентичность в химических реакциях всех атомов углерода и в молекуле нафталина. Однако, как известно, атомы углерода в молекуле нафталина неэквивалентны.

Молекулярные диаграммы для бензола и нафталина, полученные на основе квантовомеханических расчетов молекул, объясняют это положение [159—161]



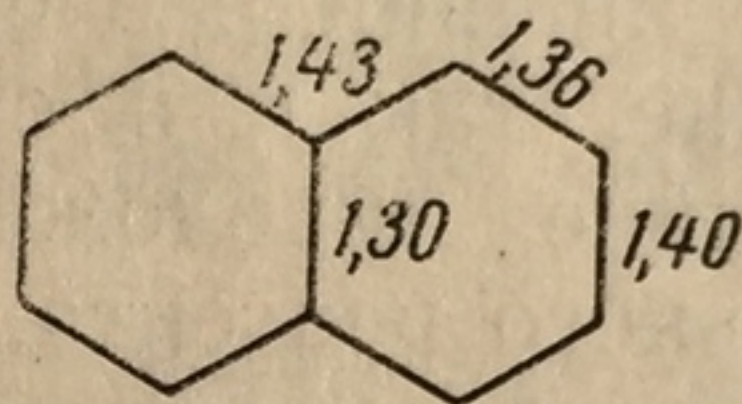
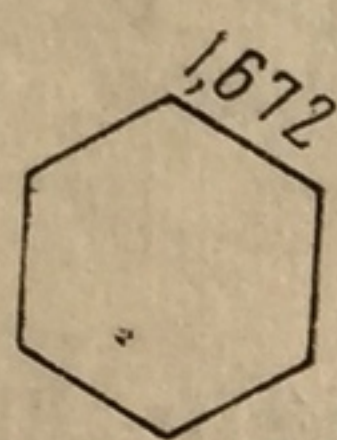
Из молекулярной диаграммы бензола и нафталина видно, что индексы свободной валентности всех шести атомов углерода бензола одинаковы и равны 0,399.

В молекуле нафталина они неэквивалентны. Индекс свободной валентности для атомов углерода в α -положении равен 0,452, а для всех β -атомов — 0,404.

Цифры, расположенные на молекулярной диаграмме вдоль линии связи, обозначают порядок π -связи. Эти величины для молекулы нафталина также имеют различное значение, изменяясь в пределах от 0,518 до 0,725.

Между величиной порядка связи и межатомным расстоянием существует определенное соотношение, согласно которому межатомное расстояние уменьшается с увеличением порядка π -связи. В связи с этим молекула бензола представляет собой правильный шестиугольник. В то же время в молекуле нафталина кольца не являются правильными шестиугольниками, так как расстояния между углеродными атомами —C—C— неодинаковы.

Рентгеноструктурный анализ кристаллов нафталина подтверждает неравноценность связей в его молекуле, что видно из следующей схемы (длина связи выражена в Å):



Абсолютные величины самополяризуемости $\pi_{2,2}$ атома углерода в нафтальине, которые характеризуют поведение сопряженной системы под действием малых возмущений, изменяются в следующем порядке: 0,443 (α -положение); 0,405 (β -положение); 0,398 (бензол).

Исследованием реакционной способности молекулы атомов нафталина с помощью теории молекулярных орбит (МО) были установлены индексы реакционной способности, указывающие на то, что α -положение нафталинового кольца более реакционноспособно, чем β -положение.

Отсутствие полной эквивалентности электронных состояний атомов углерода в молекуле нафталина является причиной высокой химической активности нафталина по сравнению с бензолом и различной химической активности углеродных атомов в молекуле нафталина в положении 1 и 2.

Вследствие этого электрофильные и нуклеофильные реакции, а также реакции, протекающие по свободно-радикальному механизму, направлены преимущественно на атомы углерода в α -положении.

Все это находится в соответствии с экспериментальными данными. Так, в реакциях галогенирования, нитрования нафталина образуются в основном α -производные нафталина.

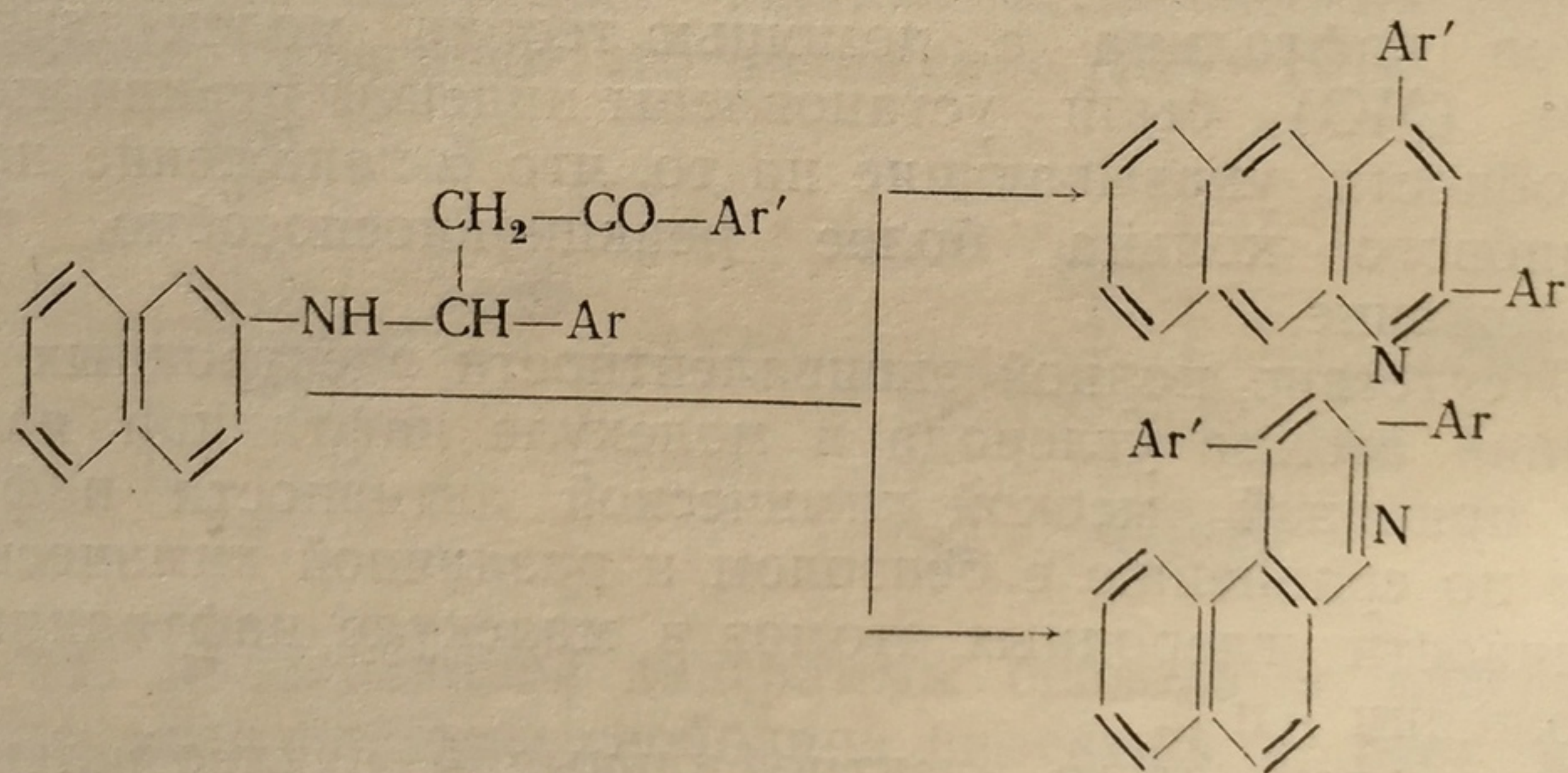
Сульфирование нафталина в α -положение идет при более низкой температуре, чем в β -положение.

Следует отметить также, что в β -производных нафталина соседний углеродный атом в α -положении является более реакционноспособным, чем соседний β -углеродный атом.

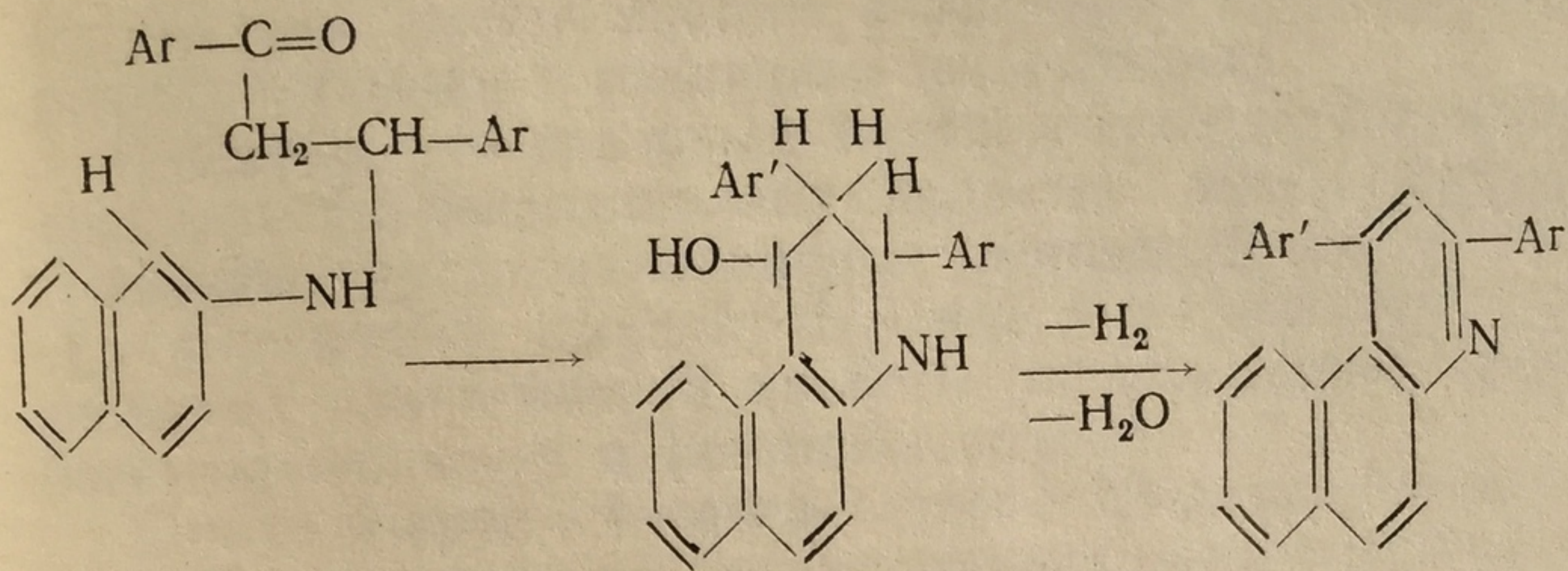
Так, в реакциях, сопровождающихся циклизацией, например в реакции Скраупа, хинолиновое кольцо замыкается преимущественно по α -, а не по β -углеродному атому. Известны факты, когда циклизация боковой цепи, находящейся в β -положении, происходит не в свободное соседнее β -положение, а в занятое, например, галогеном соседнее α -положение.

Все это лишний раз свидетельствует о том, что как в нафталине, так и в его β -замещенном, например в 2-нафтиламине, α -положение является центром атаки нуклеофильного реагента.

По-видимому, в этом и нужно искать причину способности β -арил- β -(2-нафтиламино)-кетонов из двух теоретически возможных положений циклизоваться преимущественно в положение 1, что приводит к синтезу производных 5,6-бензохинолина, а не в положение 3, что привело бы к образованию производных 6,7-бензохинолина



Можно полагать, что циклизация β -арил- β -(2-нафтиламино)-кетона в производные 5,6-бензохинолина осуществляется в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки карбонильной группы углеродного атома в α -положении благодаря сближению реакционных центров промежуточной системы



По-видимому, одна из основных причин, направляющих процесс циклизации в сторону замыкания 5,6-бензохинолина, а не 6,7-бензохинолина, заключается в том, что замыкание сопровождается созданием такой системы сопряженных π -связей, которые придают молекуле большую стабильность.

Мы полагаем, что вопрос о механизме реакций конденсации азометинов с органическими соединениями с подвижным водородом и циклизации β -арил- β -2-нафтил-аминокетонов еще нуждается в дальнейшем исследовании.

СИНТЕЗ МЕТИЛ- И АРИЛПРОИЗВОДНЫХ 5,6-БЕНЗОХИНОЛИНА

Метил- и арилпроизводные 5,6-бензохинолина, простейшие соединения бензохинолинового ряда, могут являться исходными веществами для синтеза других более сложных соединений.

Как уже указывалось ранее, синтез производных 5,6-бензохинолина осуществляется с помощью известных и хорошо разработанных методов Скраупа, Дебнера — Миллера, Дебнера и т. д. В наших исследованиях в этой области удалось разработать новые методы синтеза этих соединений, основные принципы которых изложены выше.

Практически синтез 2-метил-5,6-бензохинолина на основе 2-нафтиламина и ацетилена заключается в насыщении спиртового раствора 2-нафтиламина в присутствии Cu_2Cl_2 или HgCl_2 ацетиленом [115].

В процессе реакции мы не замечали выделения свободного водорода, по-видимому, он расходовался на образование побочных продуктов реакции — вторичных аминов или тетрагидропроизводных 5,6-бензохинолина. Поэтому с целью повышения выхода хинолинового основания в реакционную массу в дальнейшем мы вводили нитробензол. Синтез 2,4-диметил-5,6-бензохинолина отличается от предыдущего тем, что раствор 2-нафтиламина в ацетоне насыщается ацетиленом в присутствии солей меди и ртути.

Осуществляя конденсацию 2-нафтиламина с ацетиленом в среде ацетофенона, нам удалось осуществить синтез и 2-метил-4-фенил-бензохинолина. Несомненно, что в

эту реакцию вместо ацетона и ацетофенона можно вводить их гомологи и различные производные.

Известно, что основным методом синтеза 2-арилпроизводных 5,6-бензохинолина является метод Дебнера, в котором синтез хинолиновых оснований осуществляется в несколько стадий. Прежде всего это синтез производных цинхониновой кислоты и дальнейшее декарбоксилирование их в арилпроизводные.

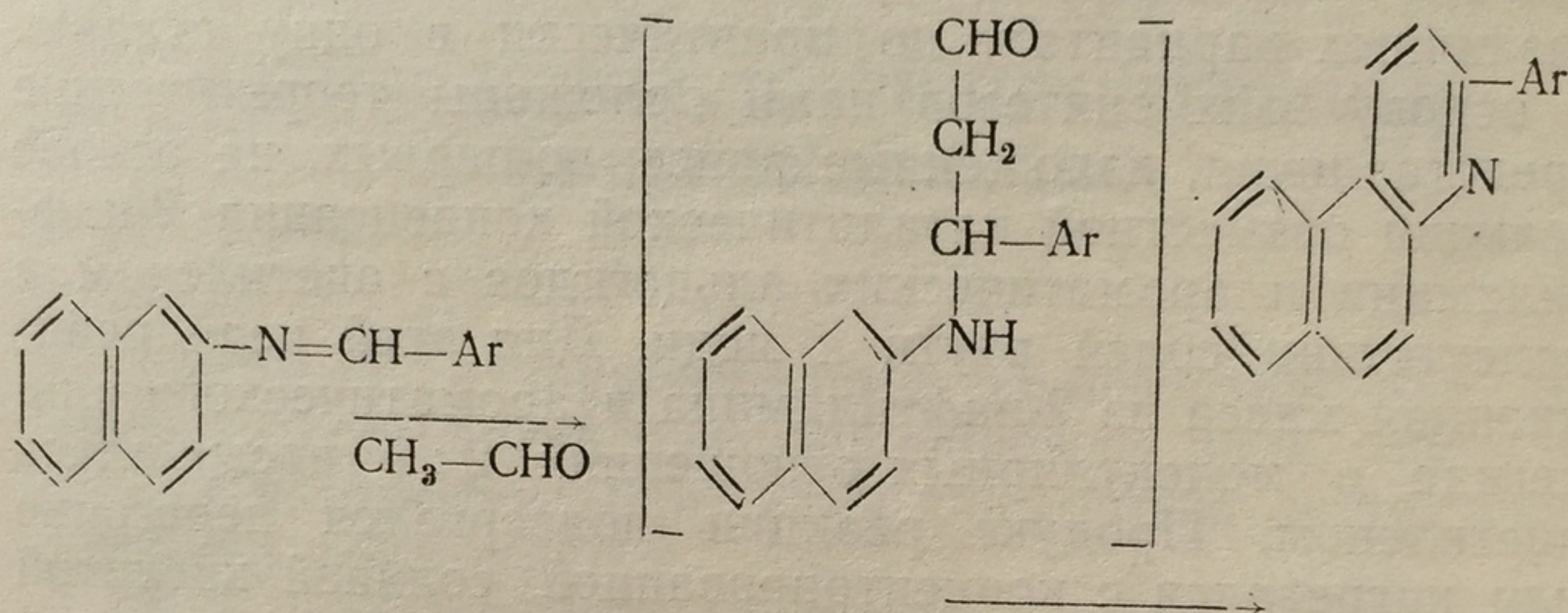
Синтез 2-арил-, 4-метил-2-арил-, 2,4-диарилпроизводных 5,6-бензохинолина осуществлялся нами в нескольких различных вариантах, но практически в одну стадию. В основу этих синтезов нами положены теоретические представления, изложенные ранее, во-первых, на основе реакции совместной каталитической конденсации 2-нафтиламина и ароматических альдегидов с ацетиленом в присутствии солей ртути и меди. Для этой цели реакционная масса из 2-нафтиламина и ароматического альдегида в молекулярных отношениях 2:1 насыщалась ацетиленом. Продукт реакции подвергался перегонке или нагревался с концентрированной соляной кислотой. [121—124]. В дальнейшем из 2-нафтиламина и ароматического альдегида предварительно получалось шиффово основание. Последнее растворялось в спирте, к нему добавлялся анилин и катализатор, реакционная масса насыщалась ацетиленом. В этом синтезе роль переносчика ацетилена отводилась анилину.

Такой выбор был сделан потому, что, во-первых, экспериментально было доказано, что переаминирования азометина не наблюдается, во-вторых, анилин энергично вступает в реакцию с ацетиленом, а затем он сам и полученные из него побочные продукты реакции легко отделяются от продуктов основной реакции [125—128].

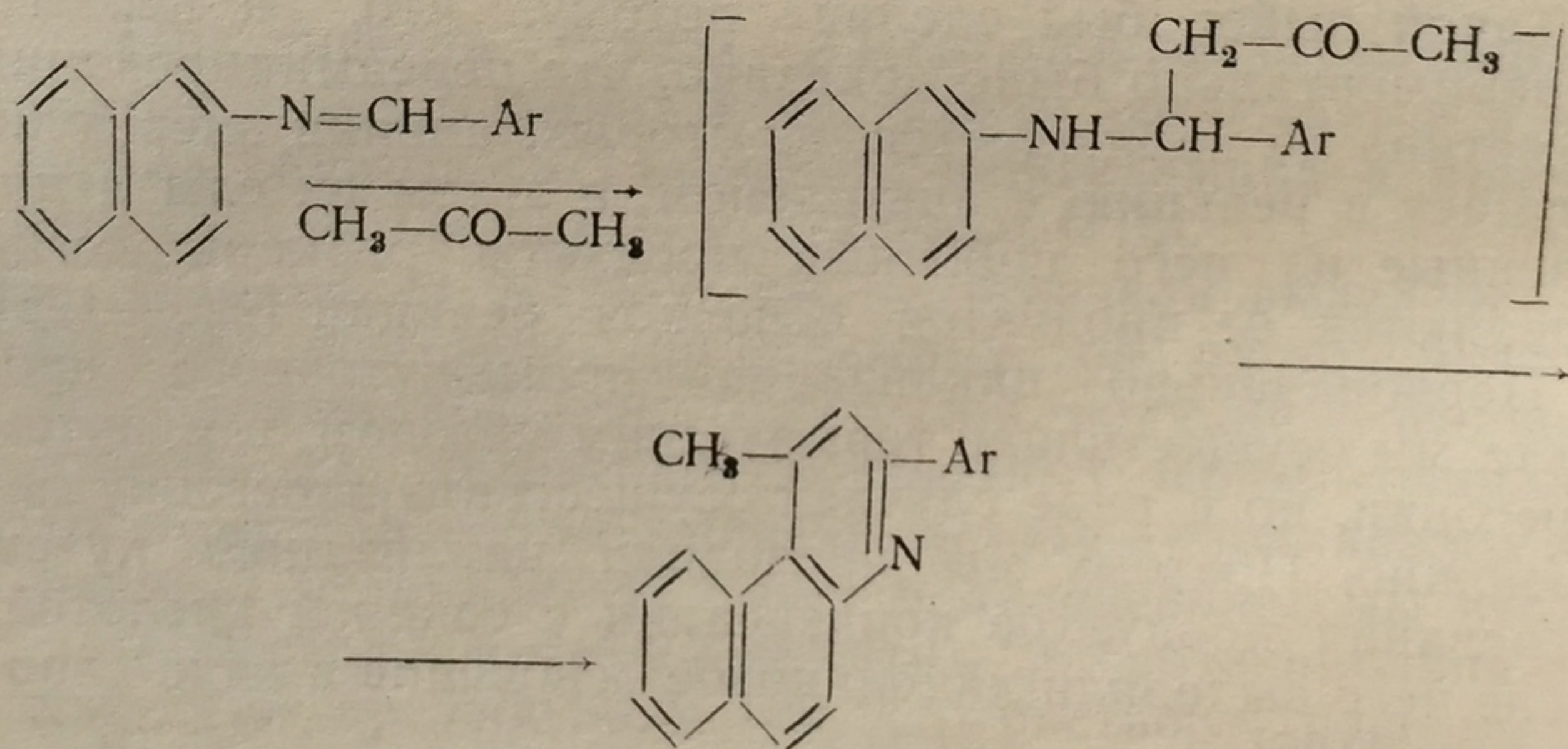
Первоначально циклизацию промежуточного продукта мы осуществляли термическим методом, т. е. путем перегонки, но в ряде случаев осуществить перегонку невозможно. Поэтому мы проводили циклизацию путем нагревания продуктов конденсации с соляной кислотой, после чего выделяли хинолиновое основание в виде хлоргидрата [125].

Во-вторых, ранее нами было высказано предположение, что моноэтилиденанилин является химическим аналогом ацетальдегида [162], поэтому возникло предположение о возможности замены в синтезе хинолиновых

оснований моноэтилиденового основания ацетальдегидом. С этой целью мы вводили азометин в реакцию с уксусным альдегидом в присутствии соляной кислоты как катализатора конденсации и циклизации. Проводимые нами эксперименты полностью подтвердили сделанное предположение. Таким образом, нам удалось разработать новый вариант синтеза хинолиновых оснований на основе конденсации арилиден-2-нафтиламина с ацетальдегидом, для которого мы предложили следующую схему реакции [127]:



В дальнейшем при конденсации арилиден-2-нафтиламина с ацетоном в присутствии кислотного катализатора нам удалось осуществить синтез 2-арил-4-метилпроизводных 5,6-бензохинолина [126]



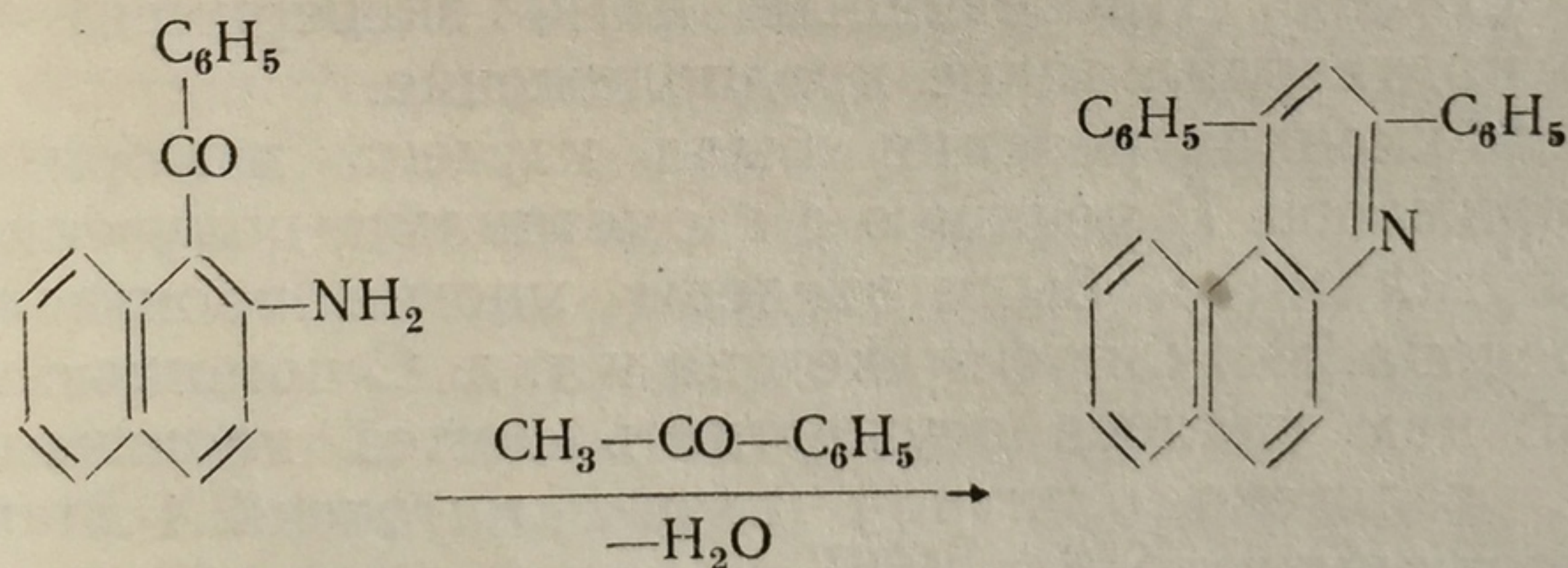
Эти исследования дали возможность развивать синтез производных 5,6-бензохинолина на основе реакций конденсации арилиден-2-нафтиламина с органическими

соединениями, содержащими активные водородные атомы при α -углеродном атоме к карбонилу.

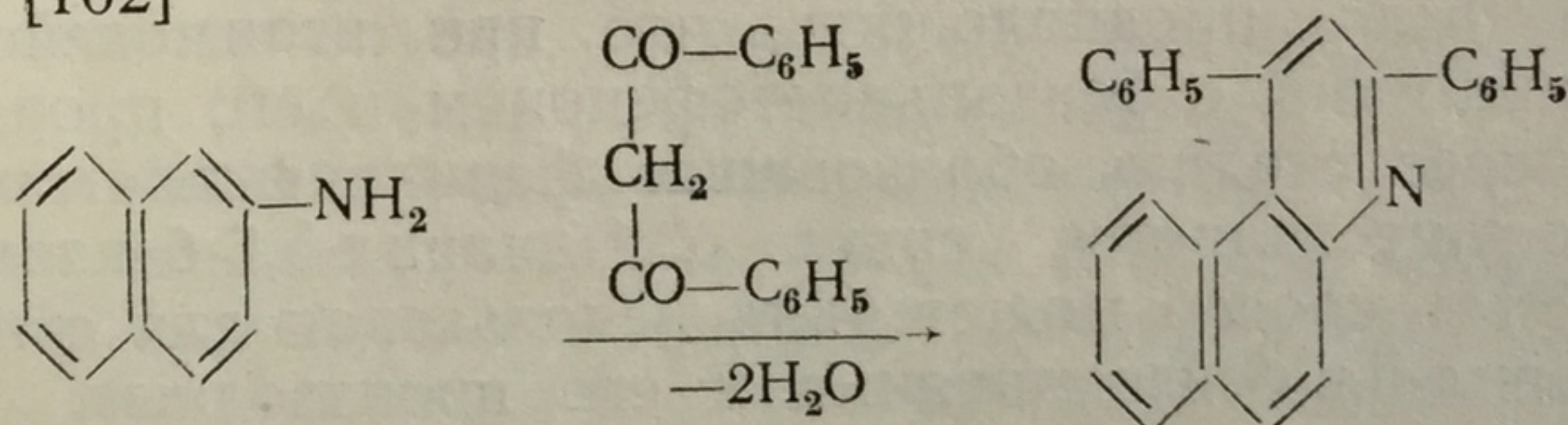
Как известно, число таких органических соединений чрезвычайно велико, поэтому изучение их поведения в реакциях с арилиден-2-нафтиламинами позволило бы накопить материал о связи между химическим строением этих соединений и их химическими свойствами. На основе наших экспериментальных данных можно полагать, что в реакцию с арилиден-2-нафтиламинами можно вместо ацетальдегида вводить другие альдегиды, а вместо ацетона — другие кетоны. В дальнейшем в эту реакцию вместо ацетона были введены н-бутилметилкетон, окись мезитила и пинаколин, в результате чего нам удалось осуществить синтез 4-бутил-2-арил-, 4-(2-метил-пропенил)-2-арил- и 4-трет-бутил-2-арилпроизводные 5,6-бензохинолина. Несомненно, использование для этой реакции других алифатических кетонов приведет к синтезу новых 4-алкилпроизводных 2-арил-5,6-бензохинолина [163].

До настоящего времени синтез 2,4-диарилпроизводных 5,6-бензохинолина практически совершенно не разработан.

Известна работа Дзевонского [136], который осуществил синтез 2,4-дифенил-5,6-бензохинолина путем конденсации 1-бензоил-2-аминонафталина с ацетофеноном



Затем Хайген, нагревая 2-нафтиламин с дибензоилметаном, наблюдал образование 2,4-дифенил-5,6-бензохинолина [102]



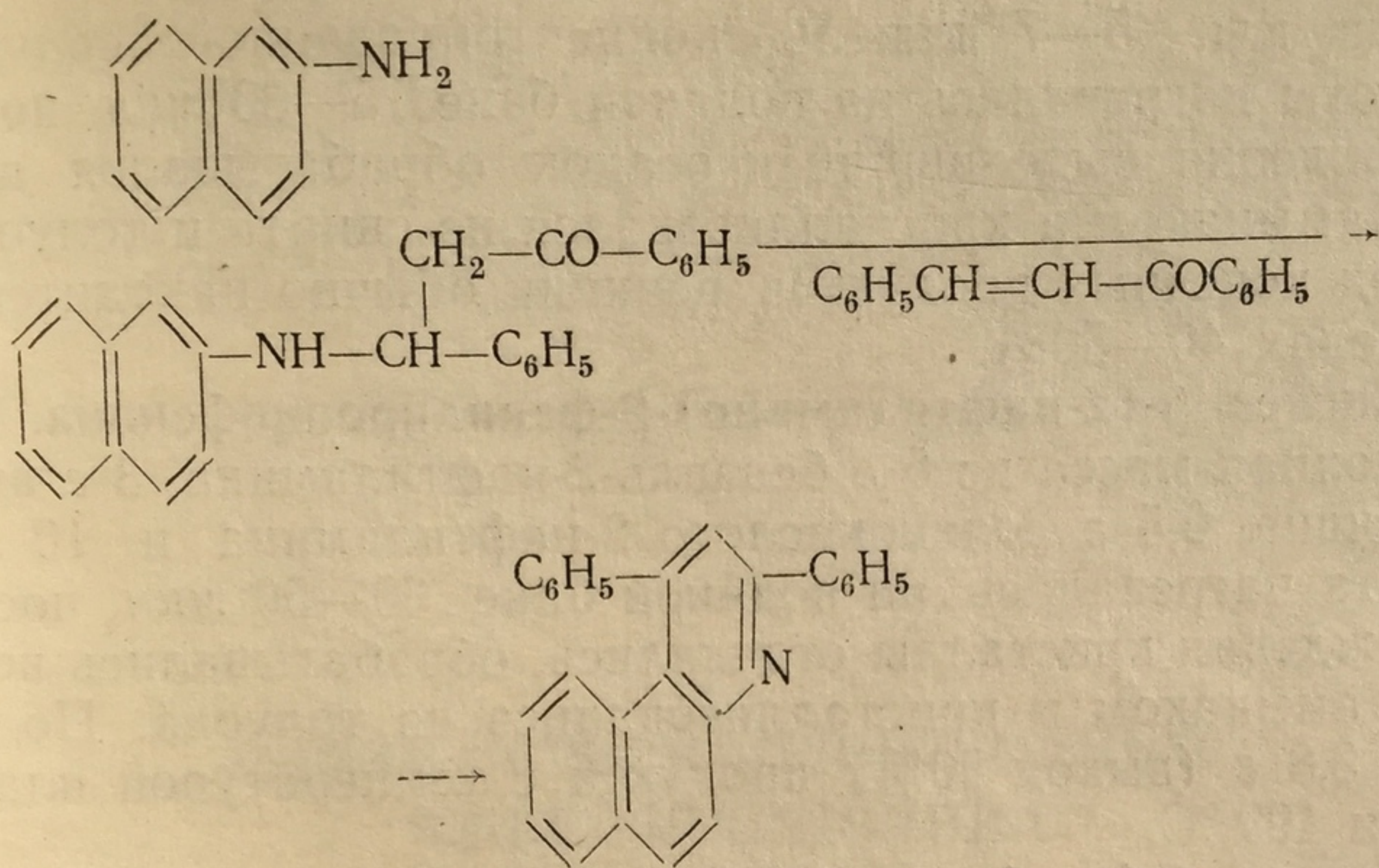
Развивая высказанные выше положения о способности азометингов вступать в реакцию конденсации с органическими соединениями с подвижными атомами водорода, нам удалось разработать несколько вариантов весьма удобных методов синтеза 2,4-диарилпроизводных 5,6-бензохинолина.

Для этой цели мы решили использовать реакцию конденсации арилиден-2-нафтиламина с метиларилкетонами.

Установлено, что реакция конденсации протекает весьма активно в присутствии кислотного катализатора, причем первым продуктом реакции в ряде случаев является соответствующий β -нафтиламинокетон, который под действием кислоты относительно легко циклизуется в 2,4-диарил-5,6-бензохинолин. Выделение свободного водорода не было обнаружено, по-видимому, он расходовался на образование побочных продуктов реакции, поэтому для увеличения выхода 2,4-производных 5,6-бензохинолина мы вводили в реакционную массу нитробензол. Так как синтез 2,4-диарил-5,6-бензохинолина является результатом по крайней мере двух последовательно протекающих реакций — реакции конденсации и реакции циклизации, которые катализируются кислотным катализатором, — можно, изменяя условия реакции, т. е. увеличивая время нагревания реакционной массы и количество кислоты, осуществить синтез бензохинолина в одну стадию. Проведенный нами эксперимент полностью подтвердил такое предположение.

Предложенная реакция была изучена на большом числе примеров. В реакцию с азометинами, полученными из 2-нафтиламина, были введены многие производные ацетофенона, метилнафтилкетона и т. д. С помощью этих реакций нам удалось осуществить синтез производных алкил-, галогено-, нитро-, окси-, метокси-2,4-диарил-5,6-бензохинолина [164—166].

Используя данные Джона и Назички [167], которые заметили образование 2-арил-4-метил-5,6-бензохинолина при конденсации 2-нафтиламина с бензальацетоном, можно было предположить, что при взаимодействии 2-нафтиламина с бензальацетоном и его производными через стадию образования фенилнафтиламинокетона осуществляется синтез 2,4-диарил-5,6-бензохинолина. Этот способ может быть использован для синтеза 2,4-диарил-5,6-бензохинолина и его производных.



Но этот способ значительно уступает методу получения производных 5,6-бензохинолина из азометинов и метил-кетонов.

По доступности исходных соединений и легкости выполнения предложенный нами метод синтеза производных 5,6-бензохинолина необходимо признать весьма удачным.

В качестве типичных синтезов метил- и арилпроизводных 5,6-бензохинолина можно привести следующие примеры.

Синтез 2-фенил-5,6-бензохинолина. Реакционная масса из 3 г бензаль-2-нафтиламина, 2 мл уксусного альдегида, 5 мл спирта и 1 г солянокислого нафтиламина в запаянной пробирке нагревалась на кипящей водяной бане 30—40 мин. Продукт реакции обрабатывался водным аммиаком и кристаллизовался из толуола. Температура плавления 188 °С. Выход 1,5 г (45,3%).

Из 15 г 2-нафтиламина и 11 г бензальдегида было получено шиффово основание, которое без кристаллизации растворялось в 50 мл толуола, смешивалось с 8,5 г анилина и 4 г сулемы и насыщалось ацетиленом. После охлаждения выпавшие кристаллы отделялись и кристаллизовались из толуола. Температура плавления 188 °С. Выход 6,8 г (61,3% из расчета на альдегид).

Синтез 4-метил-2-фенил-5,6-бензохинолина и его производных осуществлялся следующим образом: реакционная масса из 0,05 г-моль шиффово основания, 0,05 г-моль ацетона, 10—15 мл спирта и 1,0 г солянокислого 2-нафтил-

амин или 5—7 капель концентрированной соляной кислоты нагревалась на водяной бане 15—30 мин, после охлаждения выделившийся осадок обрабатывался водным аммиаком и кристаллизовался из спирта и толуола, выход конечных продуктов реакции обычно находится в пределах 40—50%.

Синтез β -(2-нафтиламино)- β -фенилпропиофенона. Реакционная масса из 5 г бензаль-2-нафтиламина, 3 г ацетофенона, 0,5 г солянокислого 2-нафтиламина и 10 мл спирта нагревалась на водяной бане 30—50 мин, после охлаждения кристаллы отделялись, обрабатывались водным аммиаком и кристаллизовались из толуола. Получено 3,8 г (выход 50%) продукта с температурой плавления 199 °С.

Синтез 2,4-дифенил-5,6-бензохинолина. Циклизация аминокетона. 0,5 г β -(2-нафтиламино)- β -фенилпропиофенона и 5 мл концентрированной соляной кислоты нагревали на водяной бане 10—15 мин. Получено 0,3 г (выход 63,6%) продукта с температурой плавления 145 °С, пикрат 230 °С.

Реакционная масса из 4 г бензаль-2-нафтиламина, 2 г ацетофенона, 7 мл спирта, 1 мл концентрированной соляной кислоты нагревалась в запаянной пробирке на водяной бане 20—30 мин. После обработки водным аммиаком получено 2,1 г (выход 36%) продукта с температурой плавления 144 °С, пикрат 230 °С.

Синтез 2-*n*-ксенил-4-фенил-5,6-бензохинолина. К 1,5 г основания Шиффа, полученного из 2-нафтиламина и *n*-фенилбензальдегида в 30 мл спирта, добавляли при перемешивании по каплям 0,5 мл концентрированной соляной кислоты, 0,8 г ацетофенона и 0,5 мл нитробензола. Реакционная масса нагревалась на водяной бане с обратным холодильником в течение 1 час. Выделенный при охлаждении осадок после обработки аммиаком кристаллизовали из смеси спирт:толуол (1:1). Продукт представляет собой белые кристаллы с температурой плавления 222—223 °С. Выход 37%.

В таких же условиях из 1,5 г *n*-ксеналь-2-нафтиламина, 0,9 г *n*-фенилацетофенона получен 2,4-дискенил-5,6-бензохинолин, продукт с температурой плавления 187 °С. Выход 55%.

Данные о синтезированных нами соединениях 5,6-бензохинолина приведены в табл. 1—2 (см. приложение).

СИНТЕЗ
5,6

В последнее время
тезу 2- и 4-стирил
ется тем, что стир
ными химическими
водных стирилхимо
введением аукохр
ты от желтого до

Стирилпроизв
фотохимии, так к
вого кольца и с
сованно, сенс
фотографическо
В фотографе
красители, пре
стирилхинолино

Так, иодэти
аминохинолина
в фотографии в
вышая чувстви
оранжевым и час

В то же время
ную группировку,
Введение их в фото
нию светочувствит
титат 2-(*m*-нитро
желтый и, явля
сибилизатор

СИНТЕЗ СТИРИЛПРОИЗВОДНЫХ 5,6-БЕНЗОХИНОЛИНА

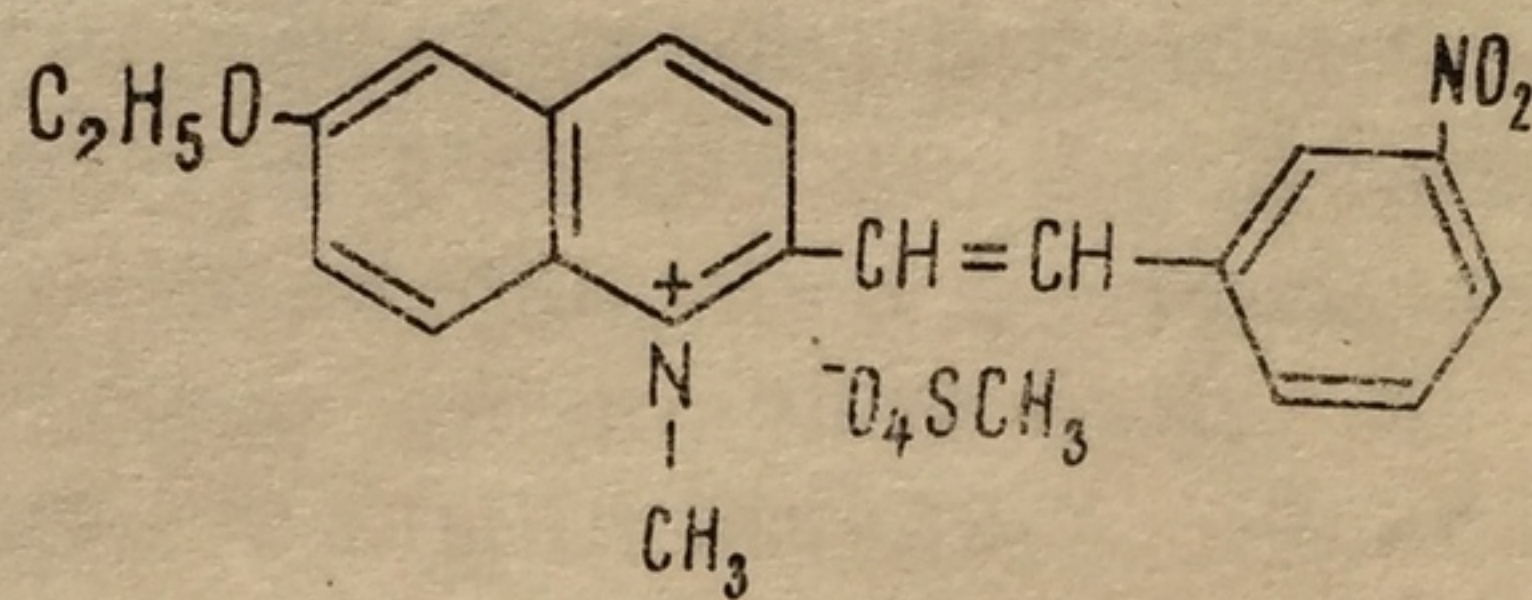
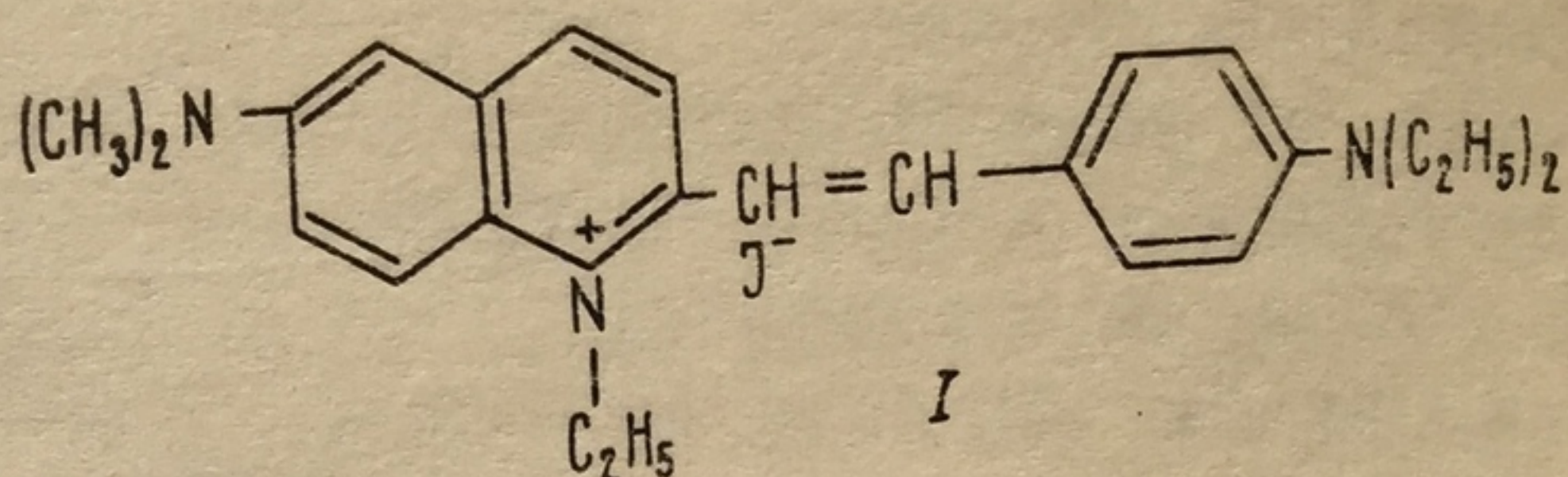
В последнее время большое внимание уделяется синтезу 2- и 4-стирилпроизводных хинолина. Это объясняется тем, что стирильная группировка обладает интересными химическими свойствами. В синтетических производных стирилхинолина содержится хромоген, поэтому введением ауксохромных групп можно получить продукты от желтого до красного цвета.

Стирилпроизводные хинолина нашли применение в фотохимии, так как конъюгированная система хинолинового кольца и стирильной группировки, действуя согласованно, сенсibiliзирует светочувствительный слой фотографической пленки.

В фотографии широко используются гемоцианиновые красители, представляющие собой четвертичные соли стирилхинолинов [168].

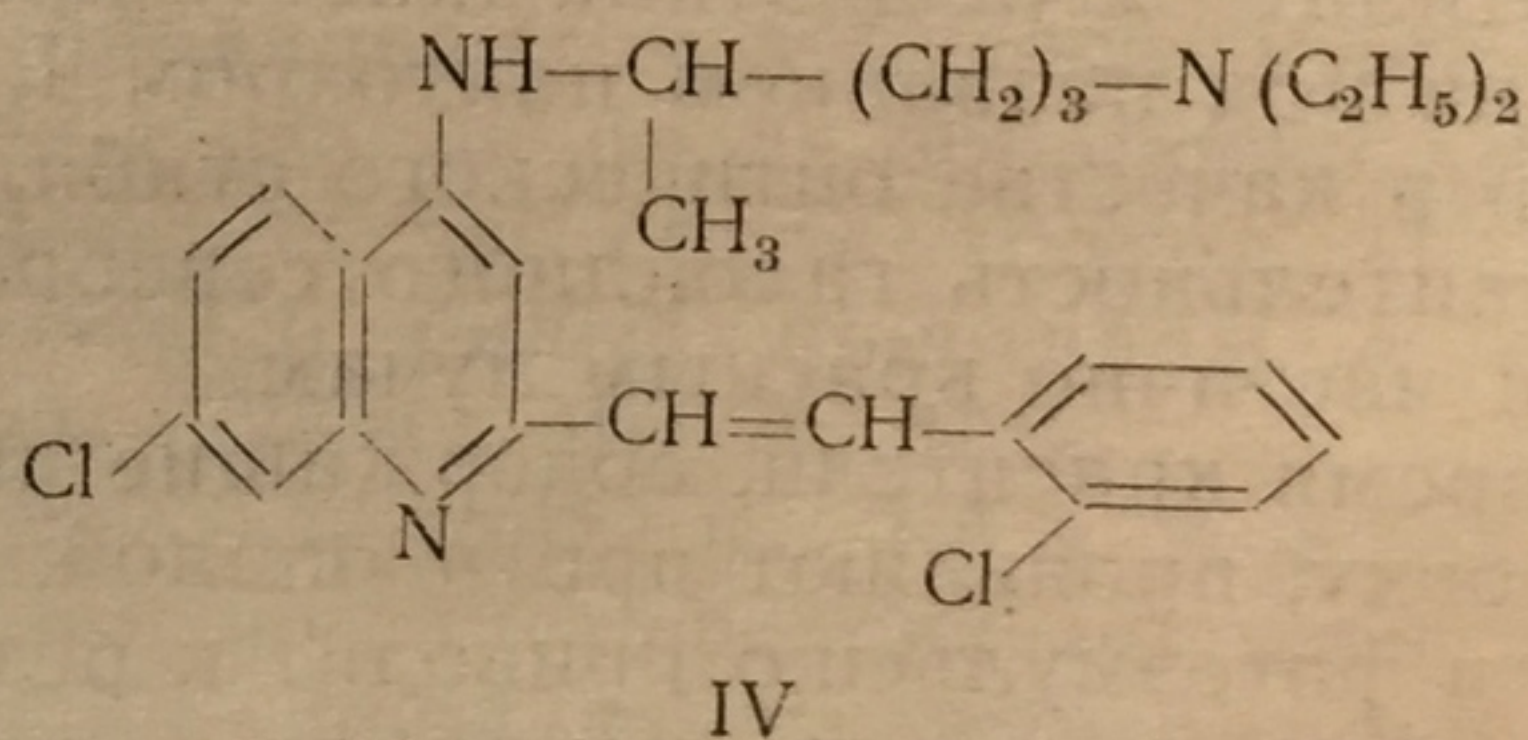
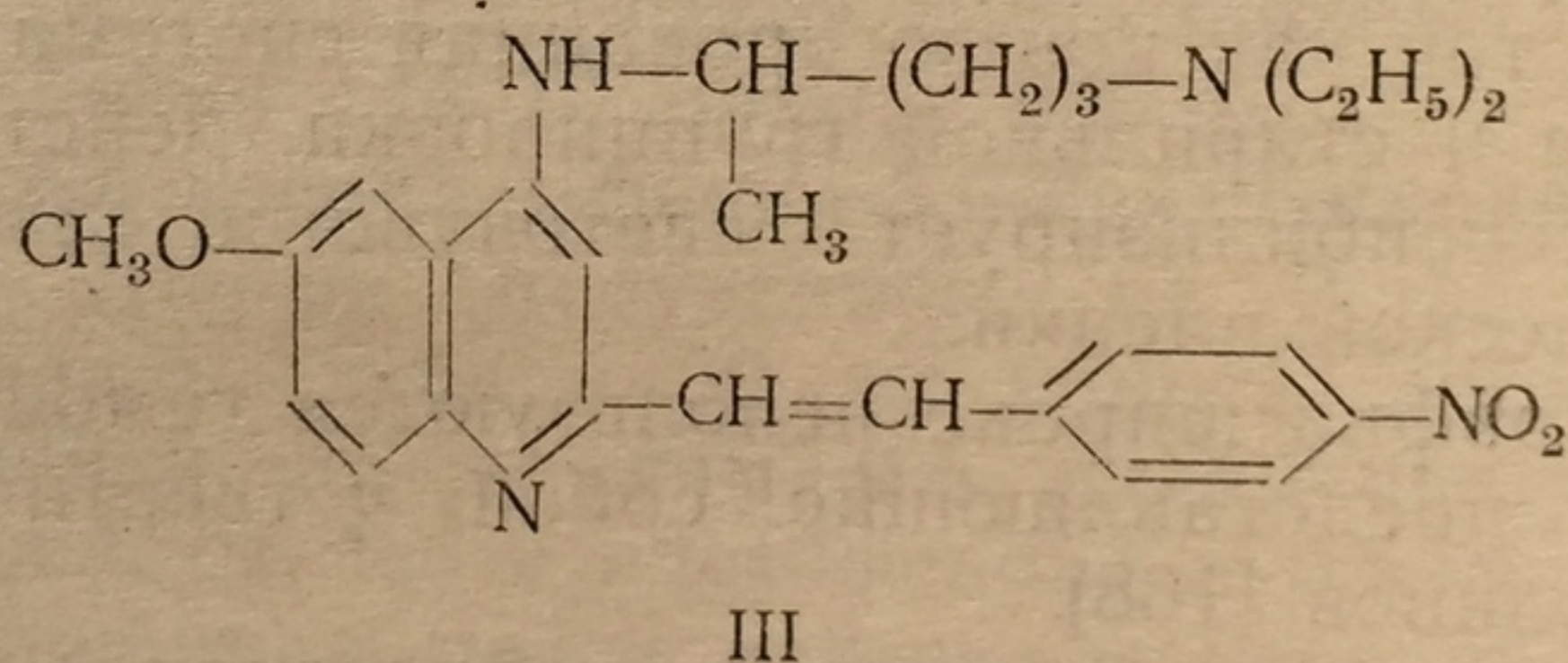
Так, иодэтилат 2-(*n*-диэтиламиностирил)-6-диметиламинохинолина под названием пантохром I применяется в фотографии в качестве оптического стабилизатора, повышая чувствительность галоидного серебра к желтым, оранжевым и частично красным лучам.

В то же время красители, содержащие нитростирильную группировку, проявляют противоположное действие. Введение их в фотоэмульсию приводит к резкому снижению светочувствительности, например, метилсульфометилат 2-(*m*-нитростирил)-6-этоксихинолин, пинакриптол желтый II, является одним из наиболее известных десенсибилизаторов фотоматериалов.



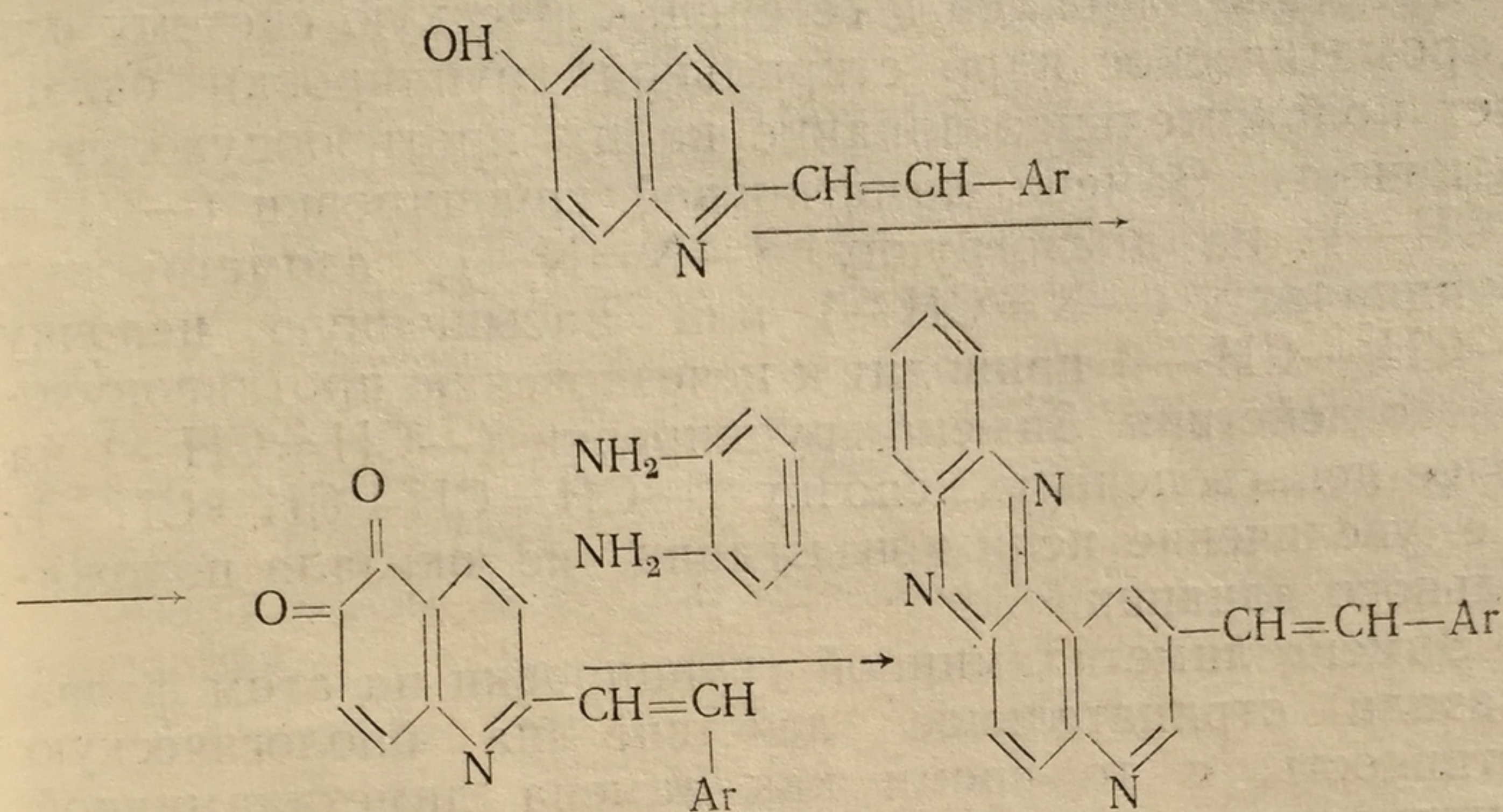
Интерес к синтезу этих соединений был вызван еще и тем, что среди них были обнаружены вещества, обладающие высокой антибактериальной, противогрибковой и цитостатической активностью.

Рядом ученых [169—171] на основе стирилпроизводных хинолина удалось создать несколько эффективных лекарственных препаратов, среди которых можно назвать трихомонацид (I), применяемый для лечения трихомонадных инфекций, и аминохол (II) — средство для лечения лямблиозов. Последний задерживает рост актиномицетов, стафилококков, стрептококков и т. п.

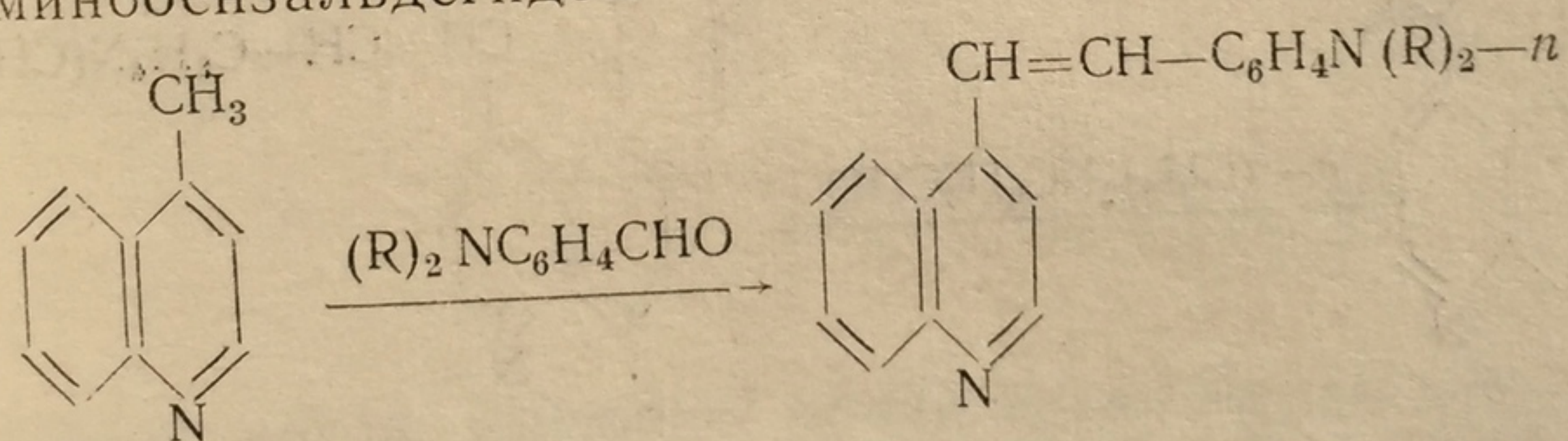


С целью синтеза еще более активных соединений М. В. Рубцов с сотрудниками описал новый способ получения замещенных 2-стирил-хинолинхинонов-5,6 [169].

Сущность предложенного ими метода заключается в окислении 2-стирил-6-оксихинолина в 2-стирил-6-оксихинолинхинон-5,6, который действием первичных или вторичных аминов превращается в 2-стирил-6-алкил (диалкил) аминохинолинхинон-5,6



Но особо большое внимание в настоящее время уделяется синтезу стирилхинолинов в связи с тем, что среди них найдены вещества противоопухолевого действия [172—175]. Наиболее активным из них в эксперименте на животных оказался 4-*n*-диметиламиностирилхинолин, который получается при конденсации лепидина с *n*-диметиламинобензальдегидом

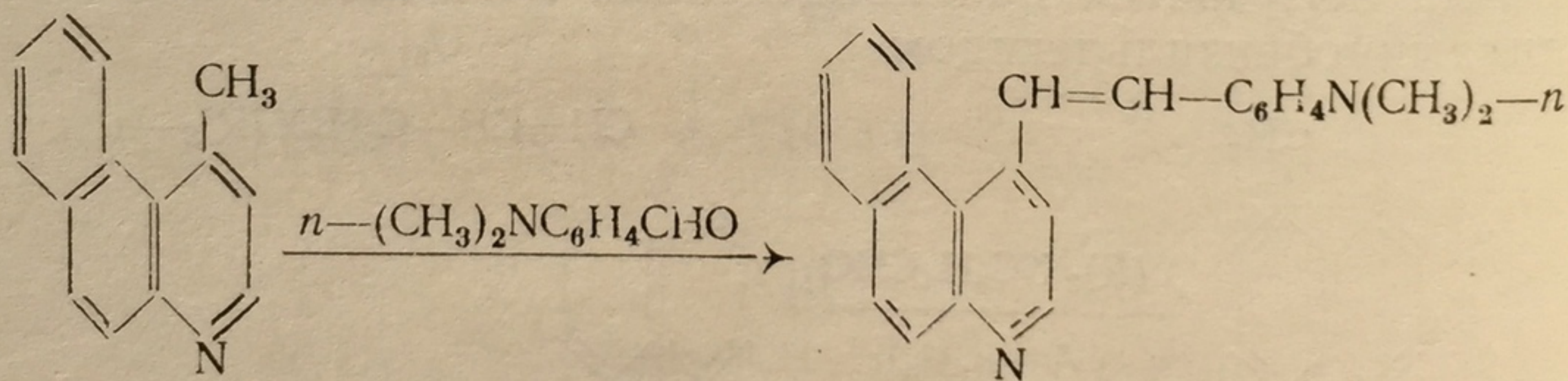


Высокую биологическую активность этого препарата подавлять развитие лимфомы 8 у крыс по сравнению с активностью 4-(*n*-диметиламиностирил)-пиридина Беннер объясняет наличием в молекуле третьего цикла, т. е. за счет увеличения площади молекулы. По его мнению противоопухолевое действие диалкиламиностирилхинолинов определяется гетероциклической частью молекулы, а аминостирильная группа служит для прикрепления молекулы к участкам опухолевой клетки.

В работах Беннера устанавливалось влияние заместителей на противоопухолевую активность стиролов. Было найдено, что замена фенильного радикала в стирильной группировке на тиофеновое или индольное ядро не подавляет физиологической активности.

Введение галоидов в гетероциклическую систему или в ароматическое ядро стирильной группировки оказывает положительное влияние на их противоопухолевую активность. Замена диметиновой группировки ($-\text{CH}=\text{CH}-$) на диазогруппу ($-\text{N}=\text{N}-$), азометиновую группировку ($-\text{N}=\text{CH}-$) или насыщенную цепочку ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) приводит к исчезновению противоопухолевого действия. Замена группировки ($-\text{CH}=\text{CH}-$) на более ненасыщенную цепочку ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), т. е. увеличение цепи конъюгации, не оказала положительного влияния.

Замена диметиламинной группировки на атом фтора оказала отрицательное действие на биологическую активность, в то время как замена диметиламинной группировки на метоксильную группу позволила получить препарат, активный против саркомы Уокера. С целью дальнейшего увеличения площади молекулы Беннеру с сотрудниками при конденсации 4-метил-5,6-бензохинолина с *n*-диметиламинобензальдегидом удалось синтезировать 4-(*n*-диметиламиностирил)-5,6-бензохинолин



однако это соединение не обнаружило значительной противоопухолевой активности.

В литературе [176] имеются указания на то, что N-окись стирилхинолина — обладает фунгицидным действием против *Aspergillus niger* и бактериостатическим действием против *Staphylococcus* и *Escherichiacoli*. При исследовании стиролов было замечено, что введение метоксильной группы в фенильный радикал стирильной группировки повышает их биологическую активность.

В литературе имеются данные о наличии антигель-минтной активности у производных стирилхинолина [177].

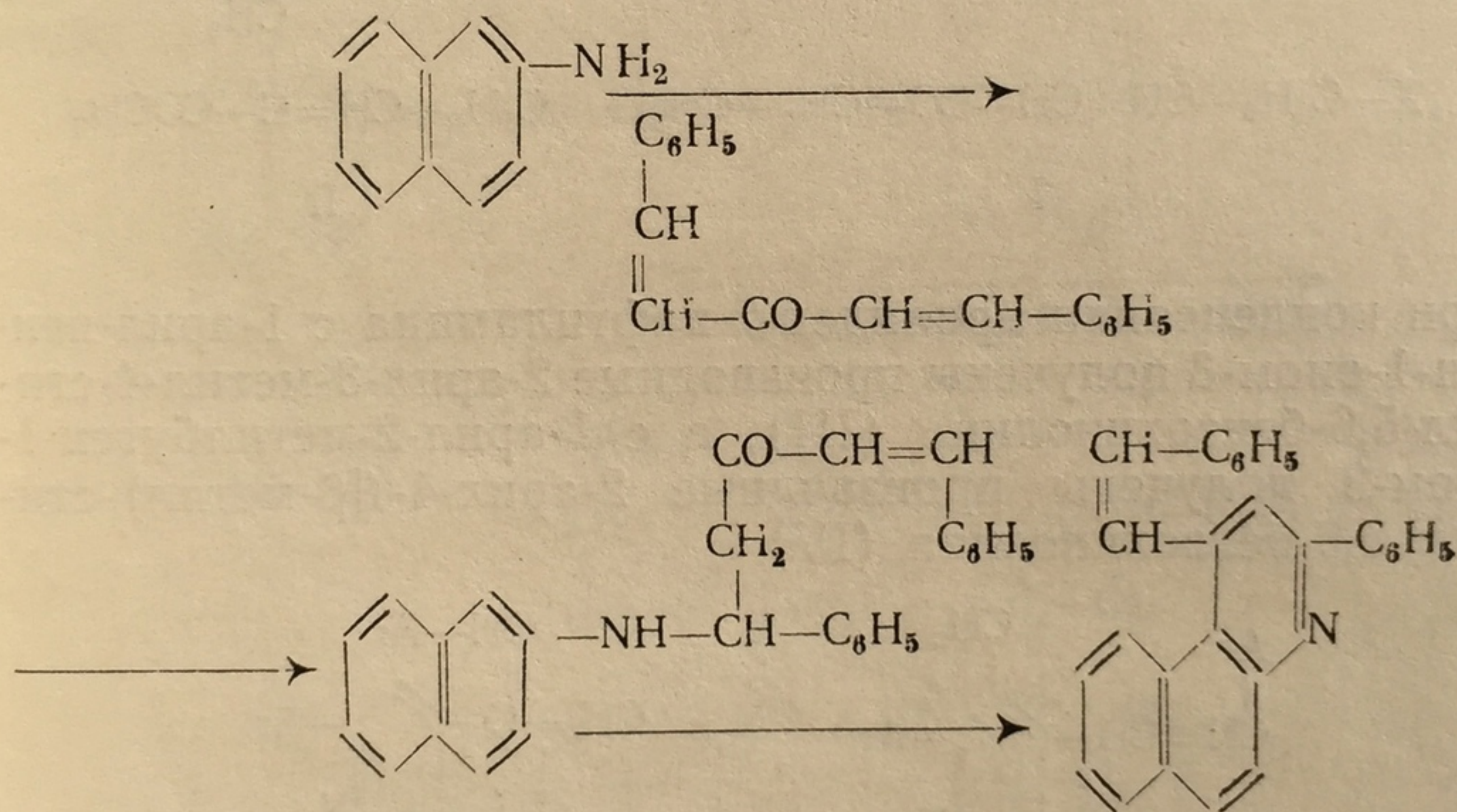
Из приведенного обзора следует, что стирилпроизводные 5,6-бензохинолина практически изучены недостаточно. Можно полагать, что они могут явиться исходными веществами для синтеза соединений, представляющих практический интерес.

Вот почему нами были проведены исследования в области синтеза стирилпроизводных 5,6-бензохинолина.

В нашей лаборатории были разработаны два удобных одностадийных метода синтеза 4-стирилпроизводных 5,6-бензохинолина.

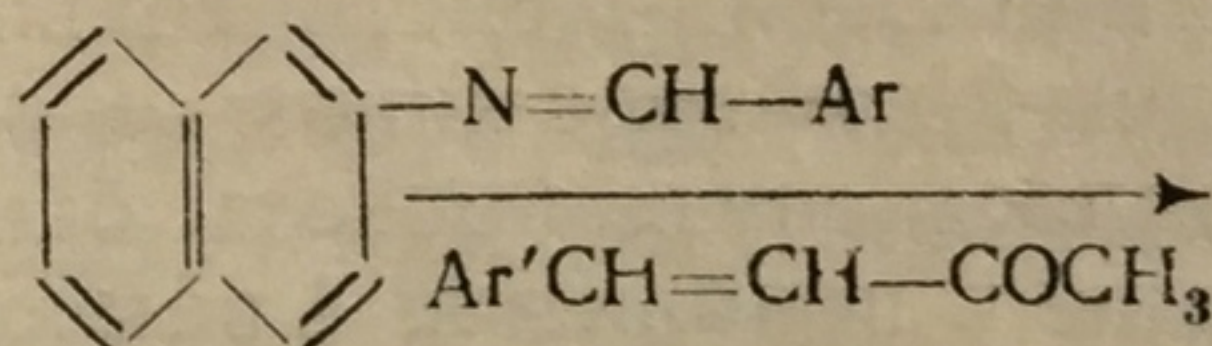
Первый метод основан на реакции конденсации 2-нафтиламина с дибензилиденацетоном или его производными [178—184].

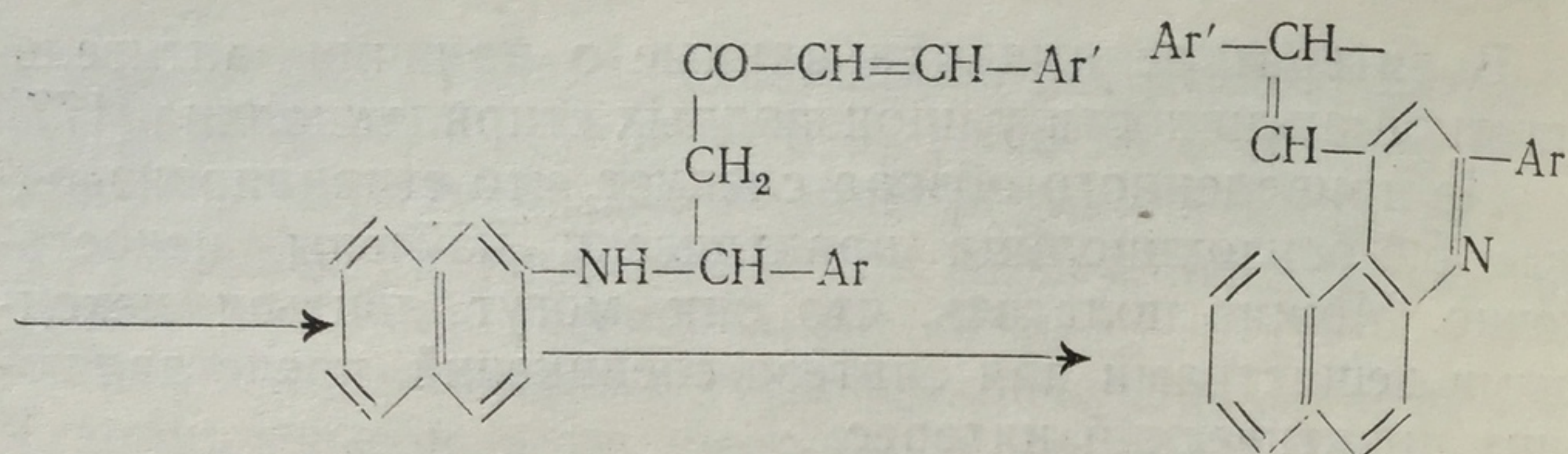
Здесь имеет место следующий цикл химических превращений:



Второй метод, имеющий значительно более широкое применение, основан на реакции конденсации арилиден-2-нафтиламина с арилиденацетоном в присутствии кислотного катализатора.

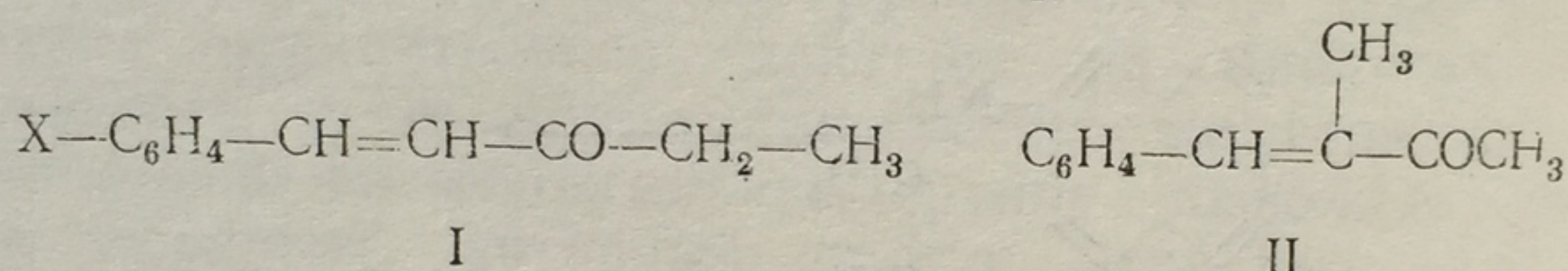
Схему реакции можно представить следующим образом:



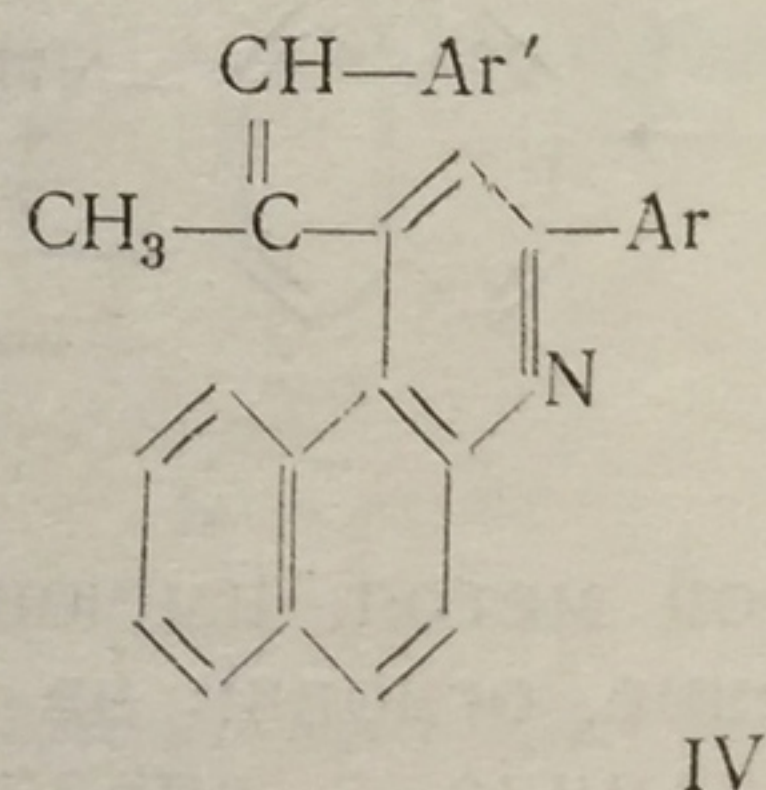
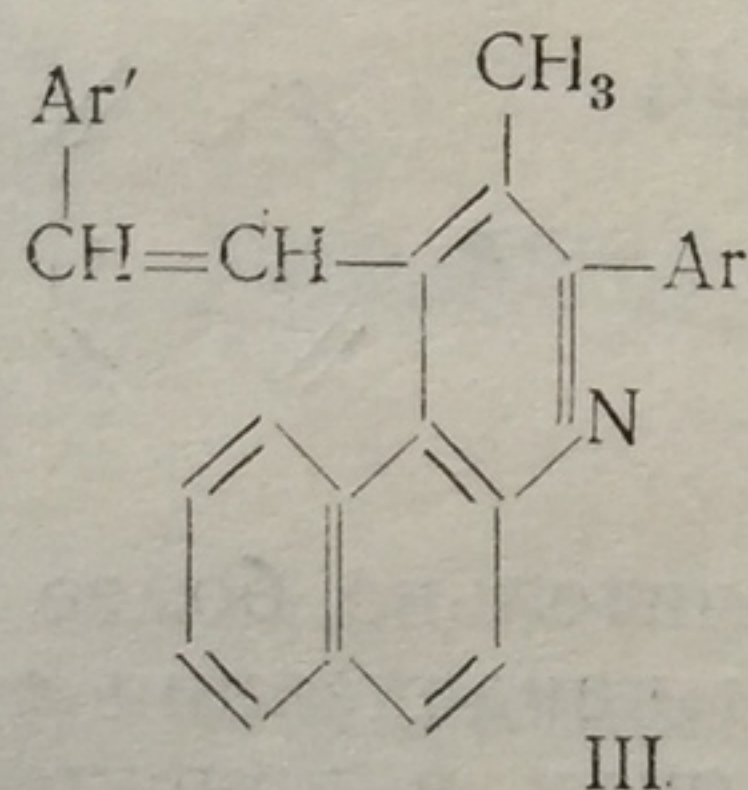


Эта реакция была изучена на большом числе производных арилиденацетона, что позволило получить целый ряд неизвестных до сих пор 4-стирилпроизводных 2-арил-5,6-бензохинолина с различными заместителями в ароматическом радикале стирильной группы, а именно: нитро-, окси-, метокси-, диметиламиногруппы, галогены.

В настоящее время в реакцию конденсации с арилиден-2-нафтиламином введены арилиденные производные метилэтилкетона строения [178—185]

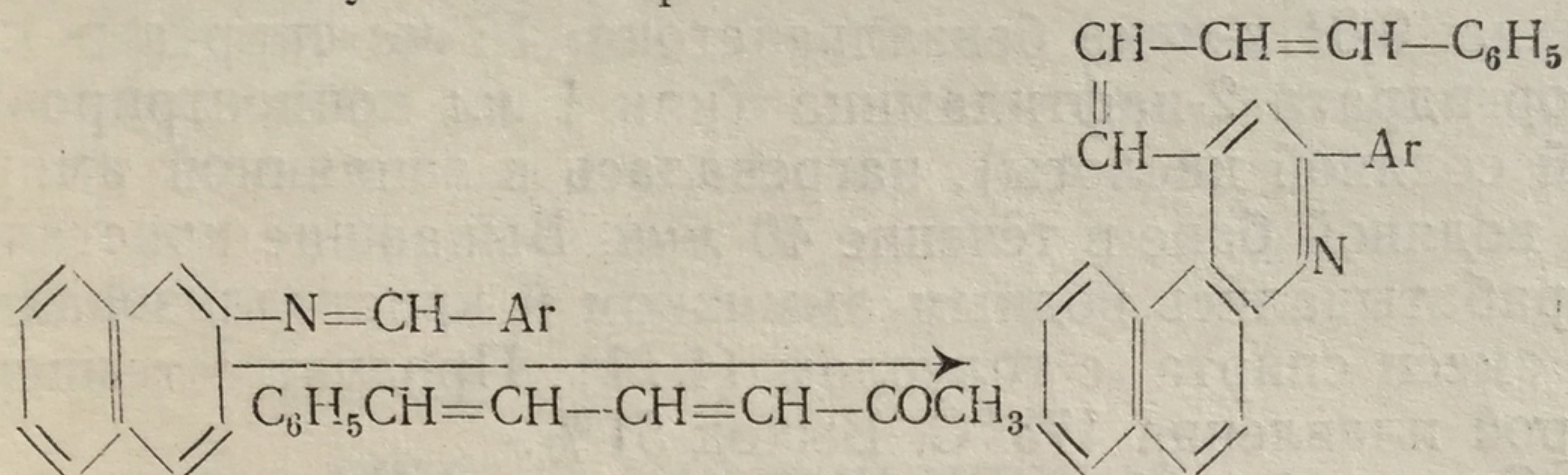


При конденсации арилиден-2-нафтиламина с 1-арил-пентен-1-оном-3 получены производные 2-арил-3-метил-4-стирил-5,6-бензохинолина (III), а с 1-арил-2-метилбутен-1-оном-3 получены производные 2-арил-4-([β-метил]-стирил)-5,6-бензохинолина (IV)

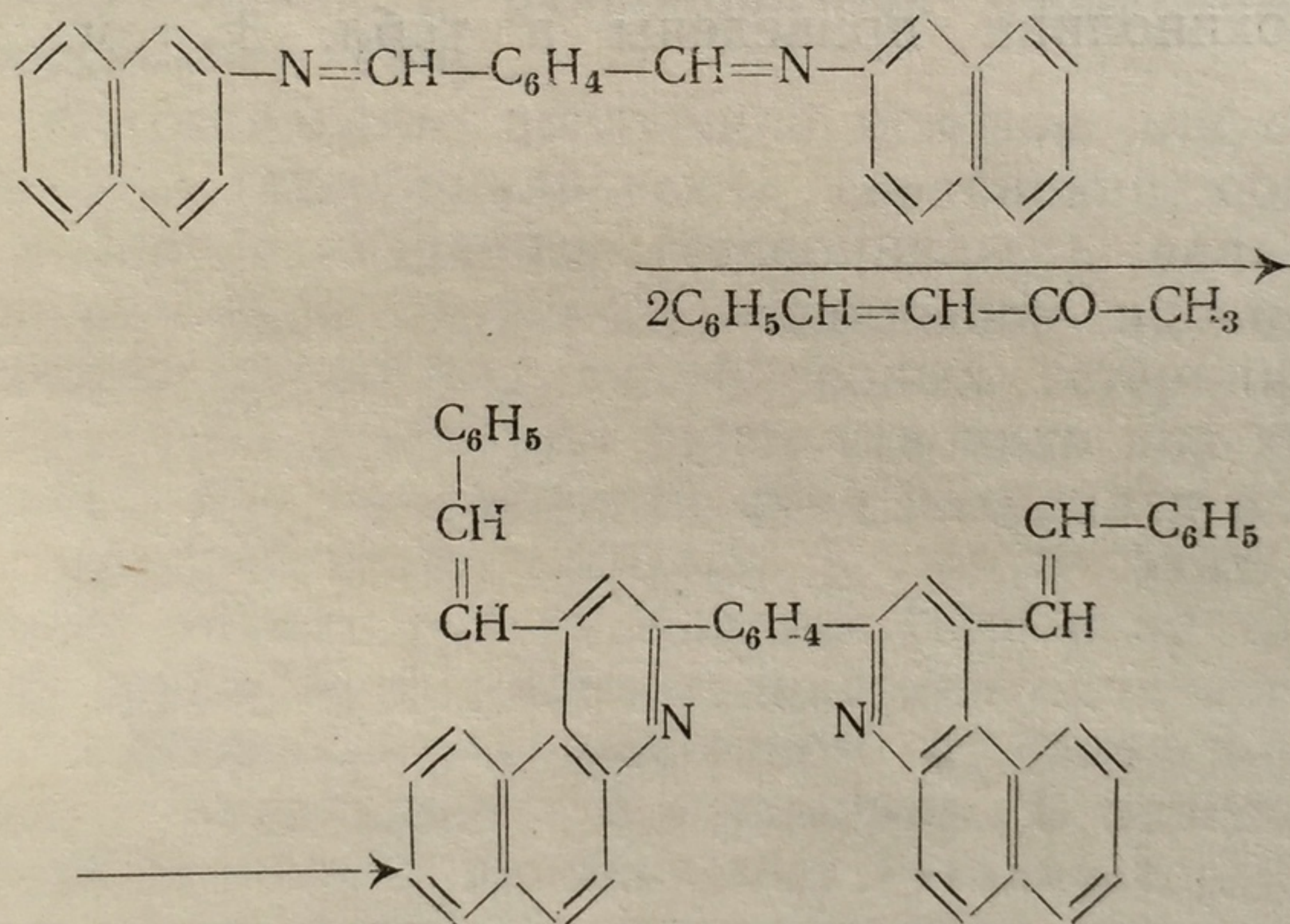


Описанная выше реакция открывает широкие перспективы использования в этих синтезах вместо арилиденацетона его винылогов. Действительно, вводя в реакцию с арилиден-2-нафтиламином циннамилиденацетон [186], нам удалось синтезировать бензохинолиновые основания, имеющие в положении 4 заместитель с сопря-

женной системой двойных связей. Эту реакцию можно выразить следующим образом:



Нами также разработан новый вариант синтеза дистирилов 5,6-бензохинолинового ряда — соединений с исключительно большим числом сопряженных π -связей. Синтез этих соединений основан на конденсации диазо-метина из терефталевого альдегида и 2-нафтиламина с бензальацетоном [187] или его производными, схема этой реакции может быть представлена в следующем виде:



Несомненно, что для синтезов дистирильных производных 5,6-бензохинолина могут быть использованы и другие азометины, полученные из 2-нафтиламина и ароматических диальдегидов.

Разработанный нами метод открывает перспективу синтеза бензохинолиновых соединений с большим числом сопряженных π -связей, молекулы которых могут иметь большую площадь. Эти два фактора, как известно, имеют большое значение для направленного синтеза биологически активных соединений.

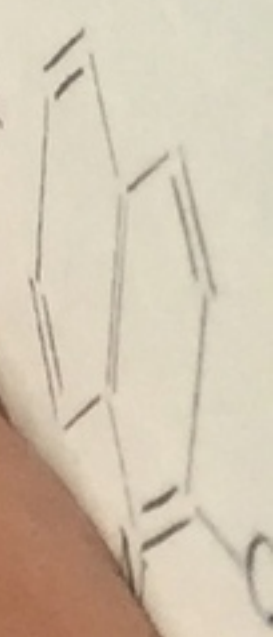
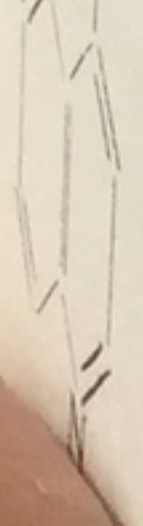
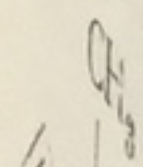
Синтез 4-стирил-2-фенил-5,6-бензохинолина. Реакционная масса, состоящая из 0,01 г-моль бензаль-2-нафтиламина, 0,01 г-моль бензальацетона, 10 мл спирта и 1,0 г хлоргидрата 2-нафтиламина (или 1 мл концентрированной соляной кислоты), нагревалась в запаянной ампуле на водяной бане в течение 40 мин. Выпавшие кристаллы обрабатывались водным аммиаком и кристаллизовались из смеси спирта с толуолом (1 : 1). Продукт с температурой плавления 173 °С. Выход 51 %.

Синтез 4-(*n*-фенилстирил)-2-фенил-5,6-бензохинолина. Реакционная масса из 1,23 г бензаль-2-нафтиламина, 1,12 г *n*-фенилбензальацетона, 15 мл спирта, 0,5 мл концентрированной соляной кислоты и 0,5 мл нитробензола нагревалась в запаянной пробирке при 120° в течение 40 мин. Выпавший после охлаждения осадок кристаллизовался из смеси спирта с толуолом. Температура плавления 209—211 °С. Выход 48 %.

Данные о синтезированных нами стирилпроизводных 5,6-бензохинолина приведены в табл. 3 (см. приложение).

СИ
ГЕТЕРОЦ

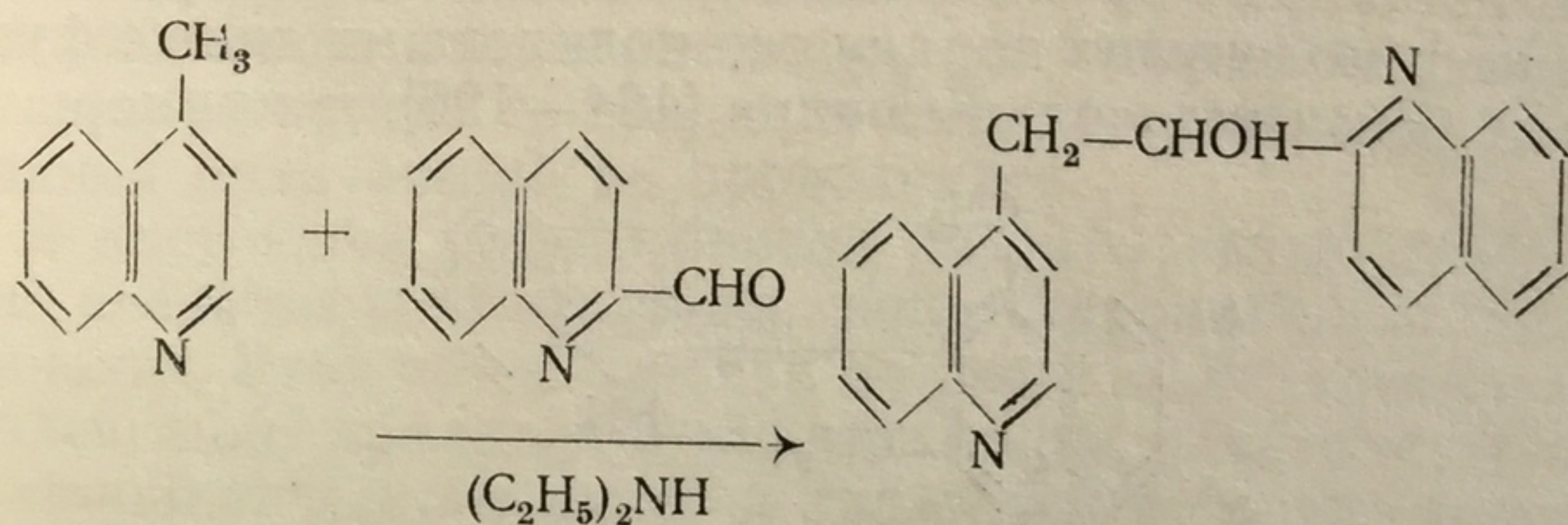
Среди алкалоидов, в молекуле которых несколько гетероциклов. К ним относятся и т. п. Как показывают значительной активностью [188—190]. Это обстоятельство многоатомных гетероциклов в молекуле разнотетра биологически исследования по синтезу соединений, в которых цикл или хинин с другими гетероциклами необходимо отнести к той была осуществлена реакция с хинальдином от условий реакции и получены диоксинолинов

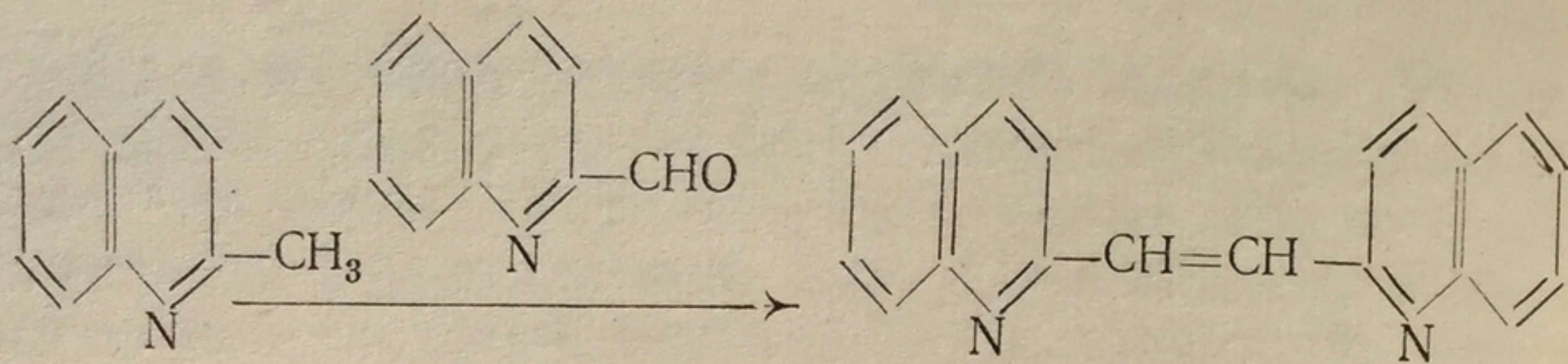


СИНТЕЗ МНОГОЯДЕРНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

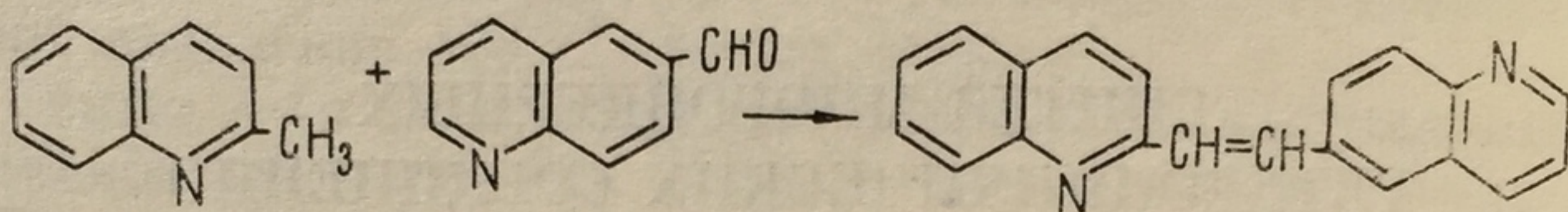
Среди алкалоидов найдены соединения, содержащие в молекуле несколько одинаковых или различных ядер гетероциклов. К ним относятся хинин, анабазин, никотин и т. п. Как правило, соединения такого типа обладают значительной и разнообразной физиологической активностью [188—189].

Это обстоятельство послужило основой для синтеза многоядерных гетероциклических соединений, содержащих в молекуле различные гетероциклы. С целью синтеза биологически активных соединений проводились исследования по синтезу многоядерных гетероциклических соединений, в которых присутствовали два хинолиновых цикла или хинолиновый цикл находился в соединении с другими гетероциклами. К числу этих работ необходимо отнести работу Каплана [190] и др., в которой была осуществлена конденсация цинхонинового альдегида с хинальдином и лепидином и хинальдинового альдегида с хинальдином и лепидином. В зависимости от условий реакции и применяемых катализаторов были получены дихинолиновые производные этанола или этилена

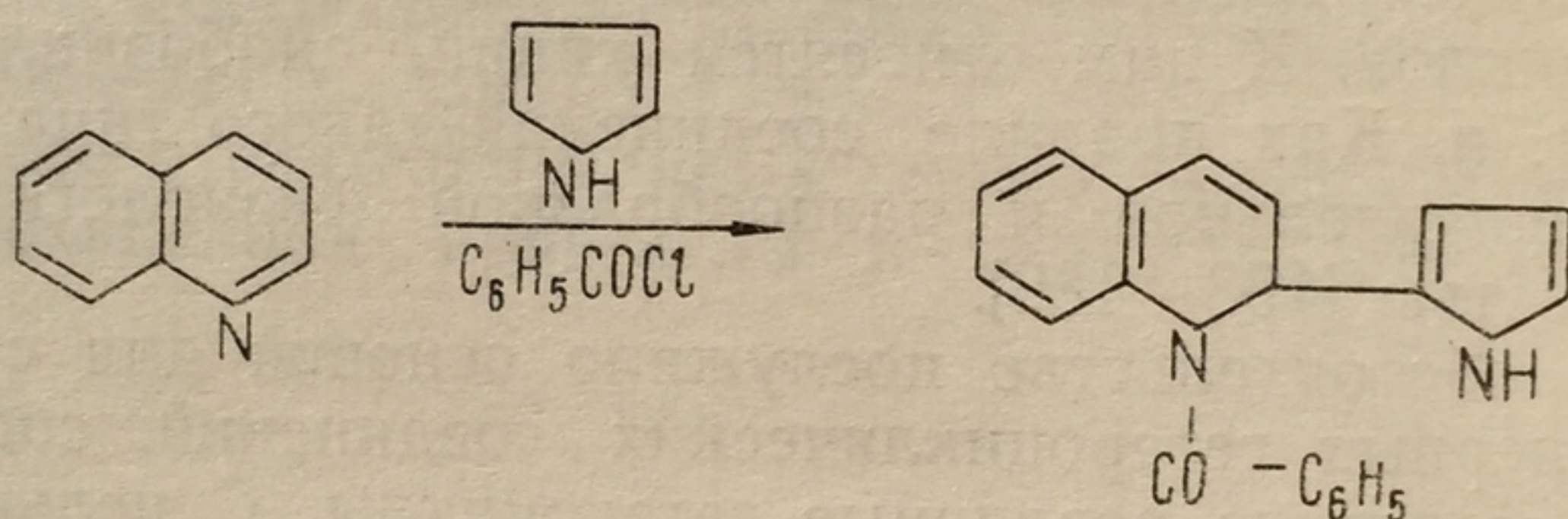




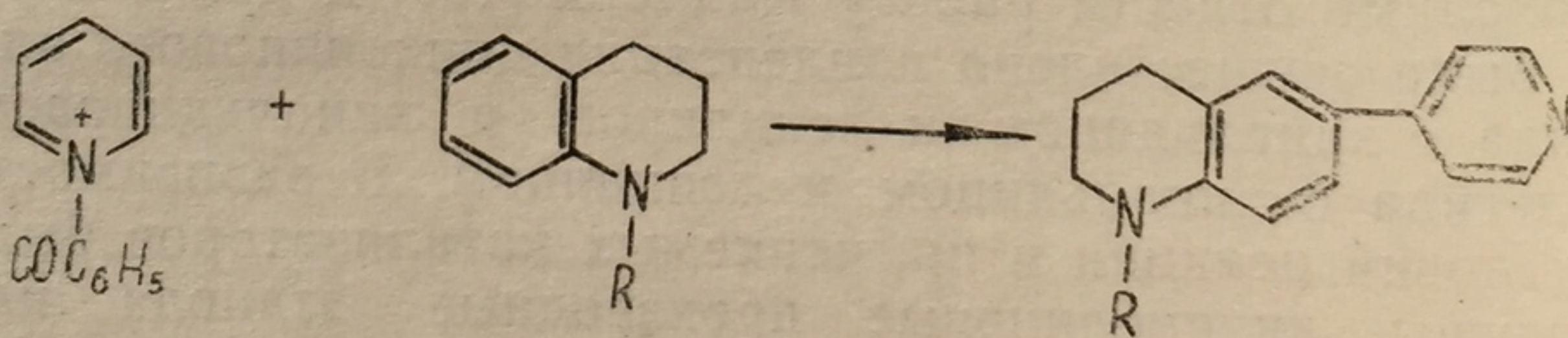
Луговкин [191] осуществил конденсацию хинальдина с хинолин-6-альдегидом



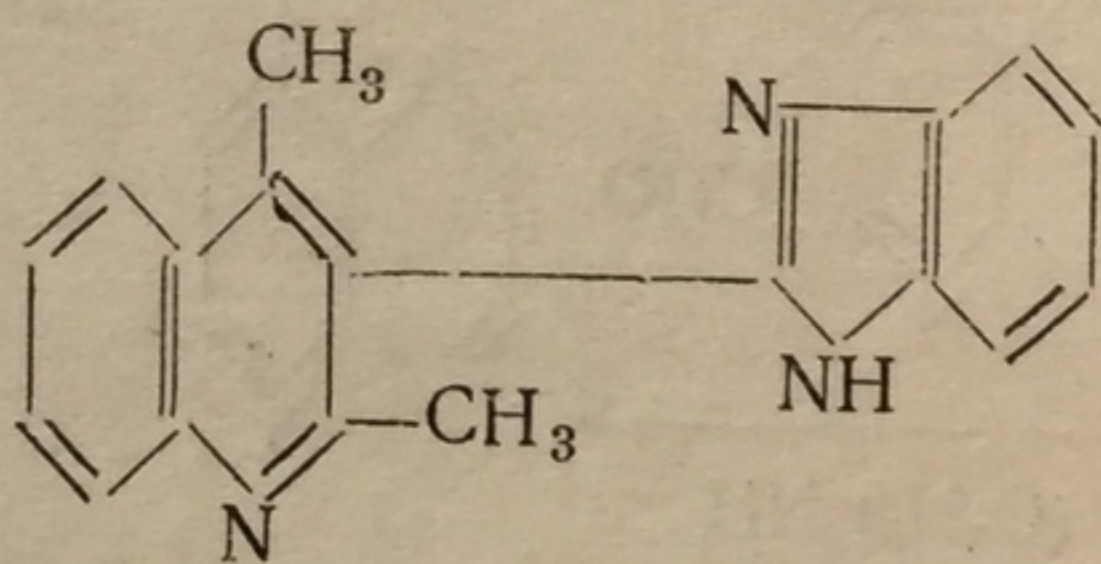
В работе А. К. Шейнкмана, Р. Д. Бондарчука и А. Н. Коста [192] был осуществлен синтез 1-бензоил-2-(2'-пиррил)-1,2-дигидрохинолина следующим образом:



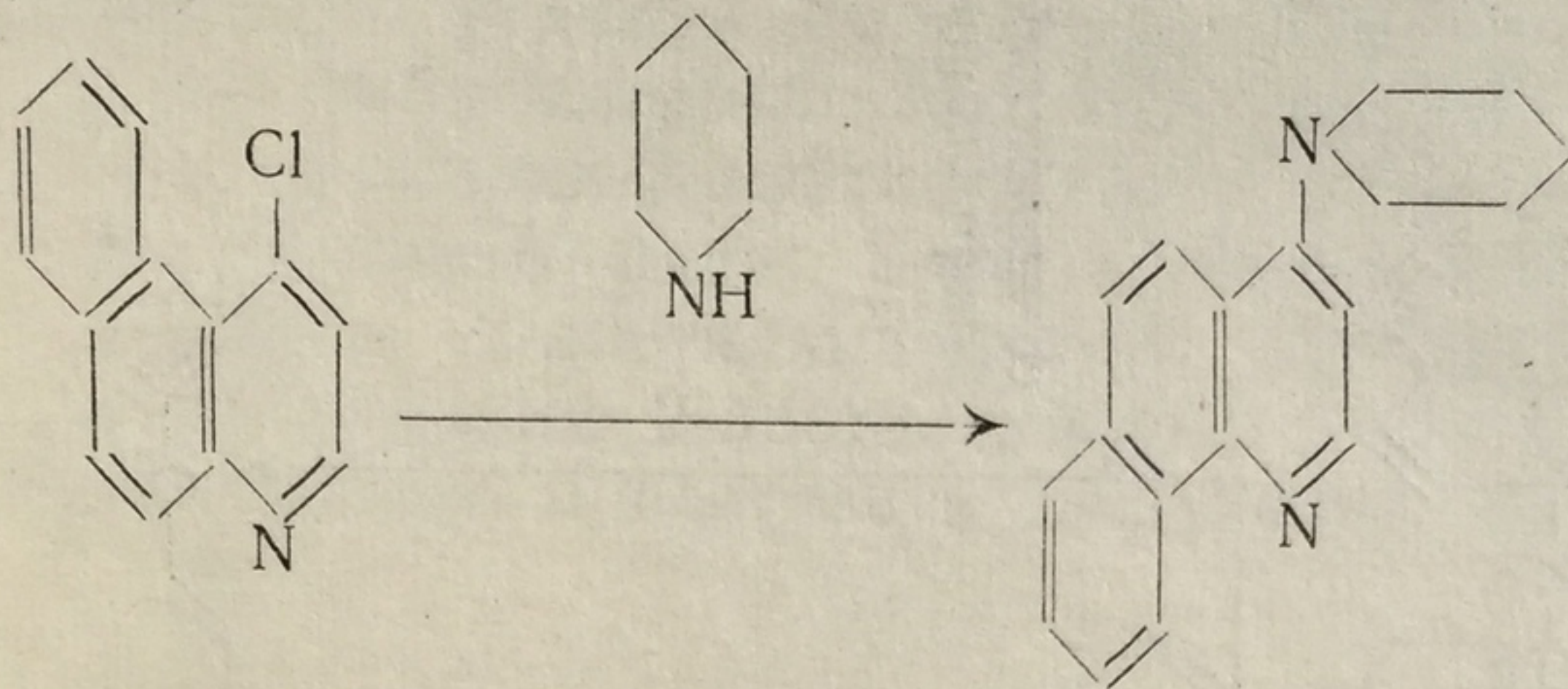
В работе А. Н. Коста, А. К. Шейнкмана и А. Н. Прилепской [193] при взаимодействии 1-бензоилпиридиний-хлорида с алкилтетрагидрохинолинами был осуществлен синтез 1-алкил-6-(пиридил-4')-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов



В настоящее время синтезированы соединения, содержащие в молекулах наряду с хинолиновыми также фурановые, бензимидазольные ядра [194—196], например:



Альберту [197] при взаимодействии 4-хлор-5,6-бензохинолина с пиперидином удалось осуществить синтез 4-(N-пиперидил)-5,6-бензохинолина



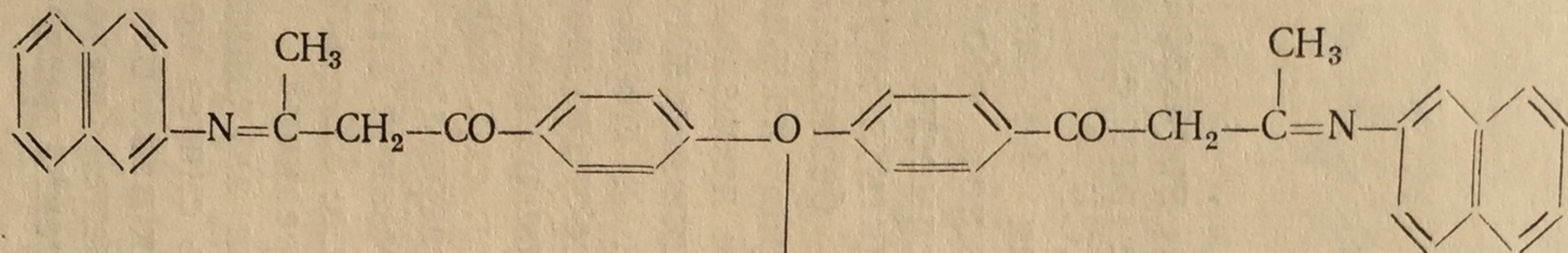
Интересный метод синтеза многоядерных производных бензохинолина разработан в Институте элементо-органических соединений Академии наук СССР.

Было установлено, что при конденсации 4,4'-бис-(ацетоацетил)-дифенилоксида с 2-нафтиламином образуется соответствующий дианил. В зависимости от условий циклизация дианила может проходить в двух различных направлениях. Под действием безводной HF циклизация проходит в положение «три» кольца нафталина, что сопровождается образованием производного 6,7-бензохинолина. В присутствии солянокислого 2-нафтиламина циклизация осуществляется в первое положение, в результате чего образуется производное 5,6-бензохинолина. Общую схему этих превращений можно представить следующим образом: (см. стр. 62).

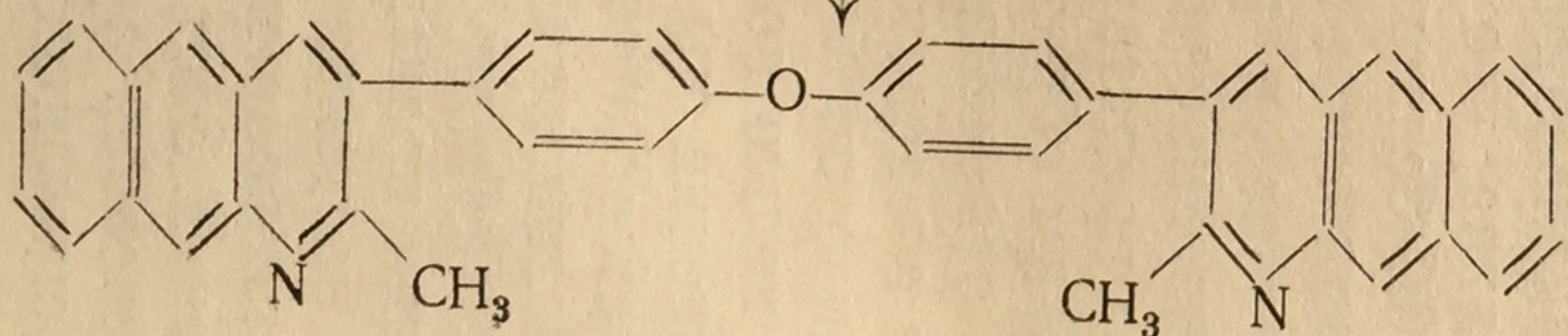
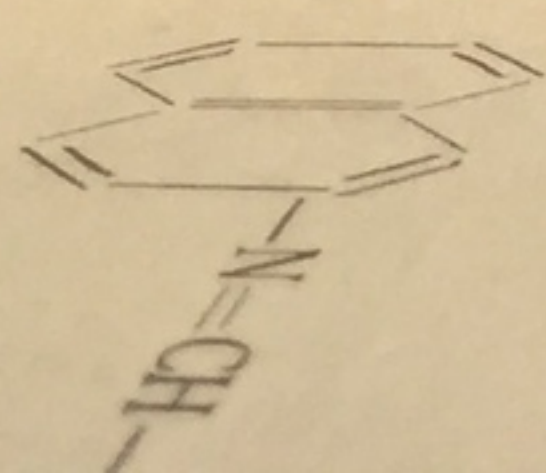
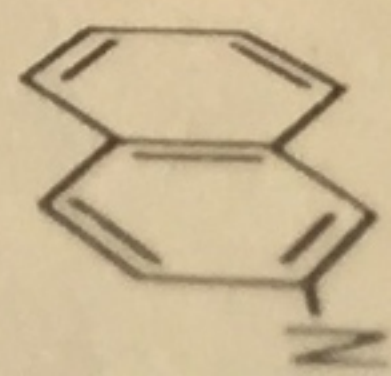
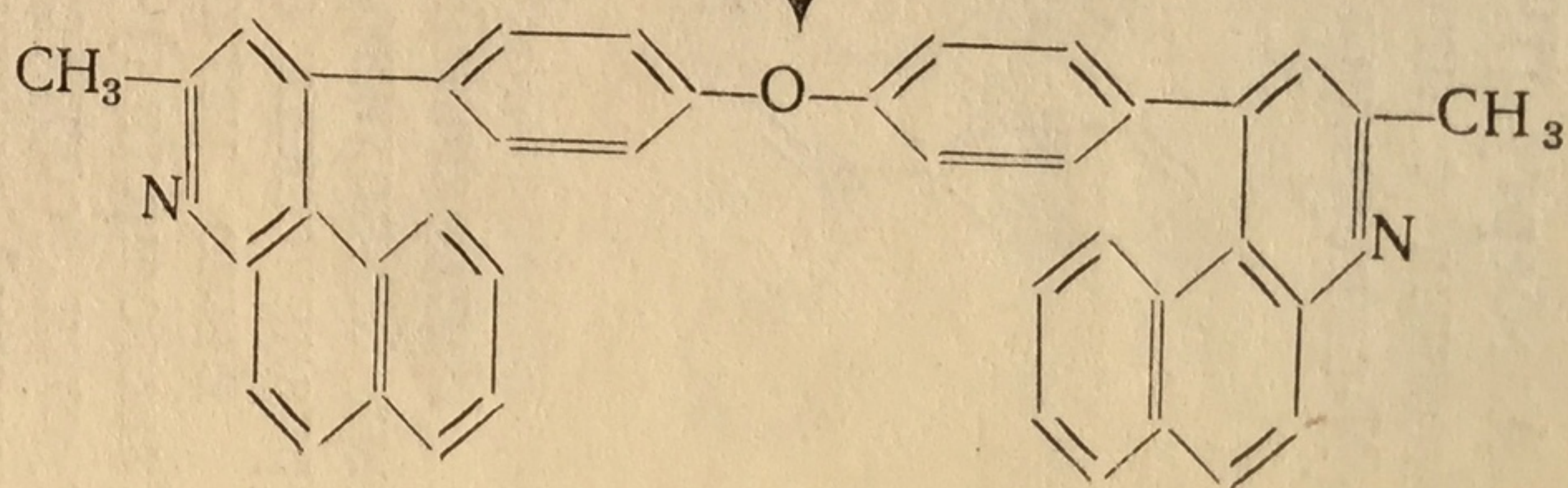
Таким образом, в этом исследовании подтверждается ранее отмеченное положение о том, что циклизация анилов, а следовательно, и дианилов в производные 5,6- или 6,7-бензохинолина определяется условиями реакции.

С целью получения новых физиологически активных соединений мы поставили задачу осуществить синтез новых гетероциклических соединений, в которых в 5,6-бензохинолиновом кольце в качестве заместителей находятся ядра других гетероциклов. До сих пор такие исследования практически не проводились.

В настоящей работе описан разработанный нами метод, позволяющий получать полигетероциклические соединения. Этот метод основан на реакции каталитической конденсации арилиден-2-нафтиламинов с метилкетонами гетероциклического ряда, а также азометинов, получен-

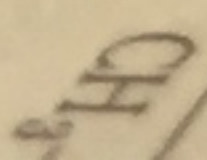


HF

солянокислый
2-нафтиламин

В этом варианте
защитителя находим
изобензохинолиново-
лос синтезировать
изобензохинолиновы
тифеновое, хинолин
б) реакция азоме
и гетероциклического
Например, реакцию
фенила можно выра

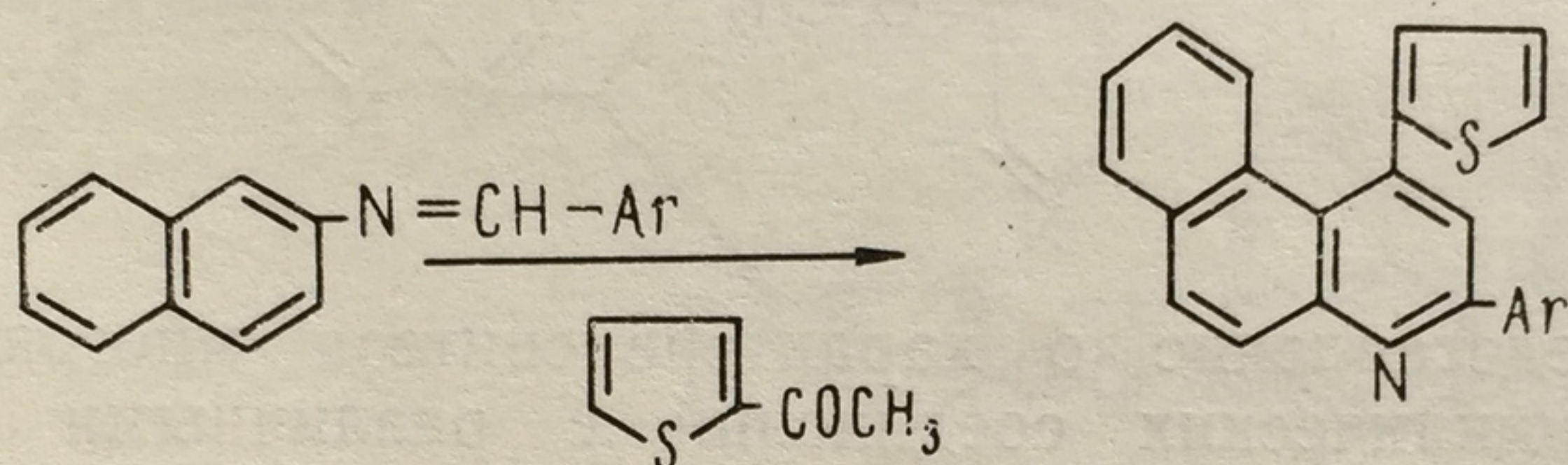
или из гетероциклического ряда
метилкетонам
его основе
На синтез
а) реакция
и гетероциклического
защитителя. Например,
или. Например, мо
афиглицином



ных из гетероциклических альдегидов и 2-нафтиламина, с метилкетонами жирноароматического или гетероциклического рядов.

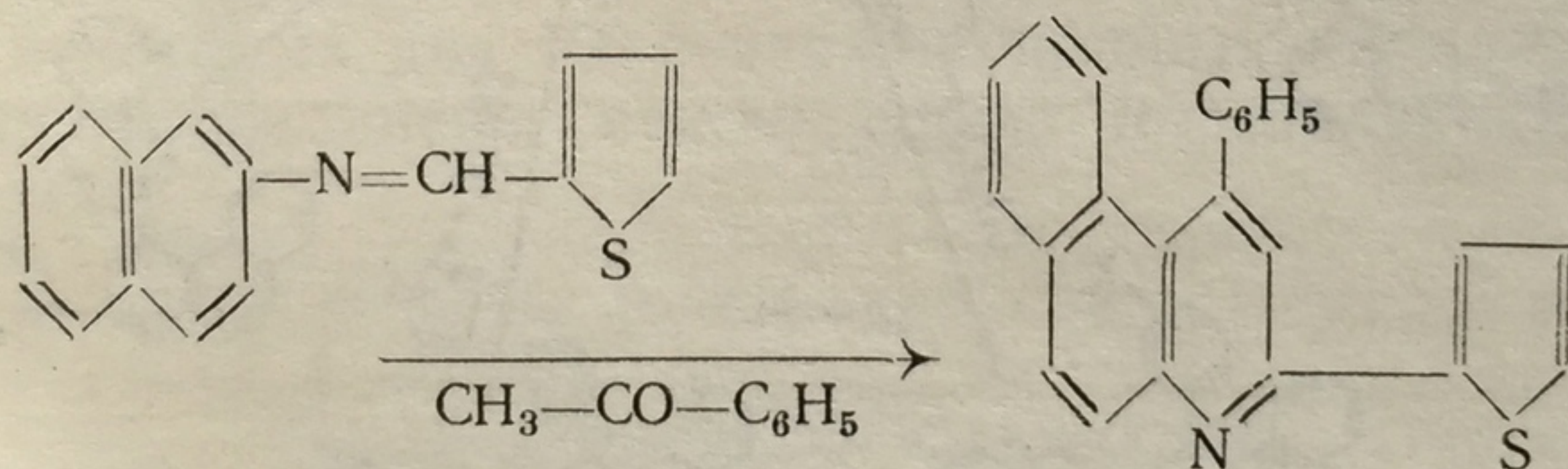
На основе этой реакции было разработано три варианта синтеза многоядерных гетероциклов [198—199]:

а) реакция арилиден-2-нафтиламина с метилкетонами гетероциклического ряда: 2-ацетил-тиофеном, 2- и 3-ацетилпиридином, 2-ацетилхинолином, ацетилкумарином. Например, реакцию 2-ацетилтиофена с арилиден-2-нафтиламином можно представить следующим образом:



В этом варианте гетероциклическое кольцо в качестве заместителя находится при четвертом углеродном атоме 5,6-бензохинолинового ядра. Таким способом нам удалось синтезировать соединения, в которых наряду с 5,6-бензохинолиновым циклом содержится пиридиновое, тиофеновое, хинолиновое и кумариновое кольцо;

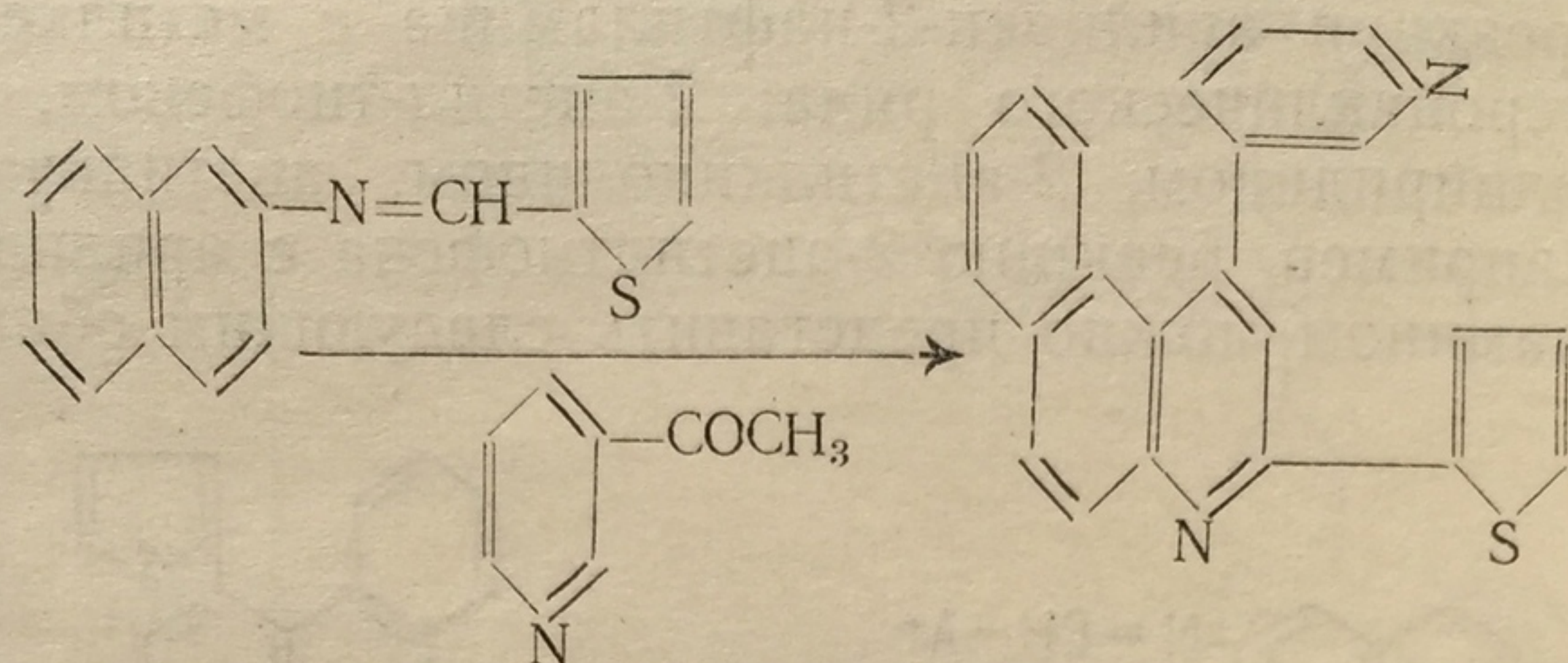
б) реакция азометина, полученного из 2-нафтиламина и гетероциклического альдегида, с метиларилкетонам. Например, реакцию 2-тенилиден-2-нафтиламина и ацетофенона можно выразить в следующем виде:



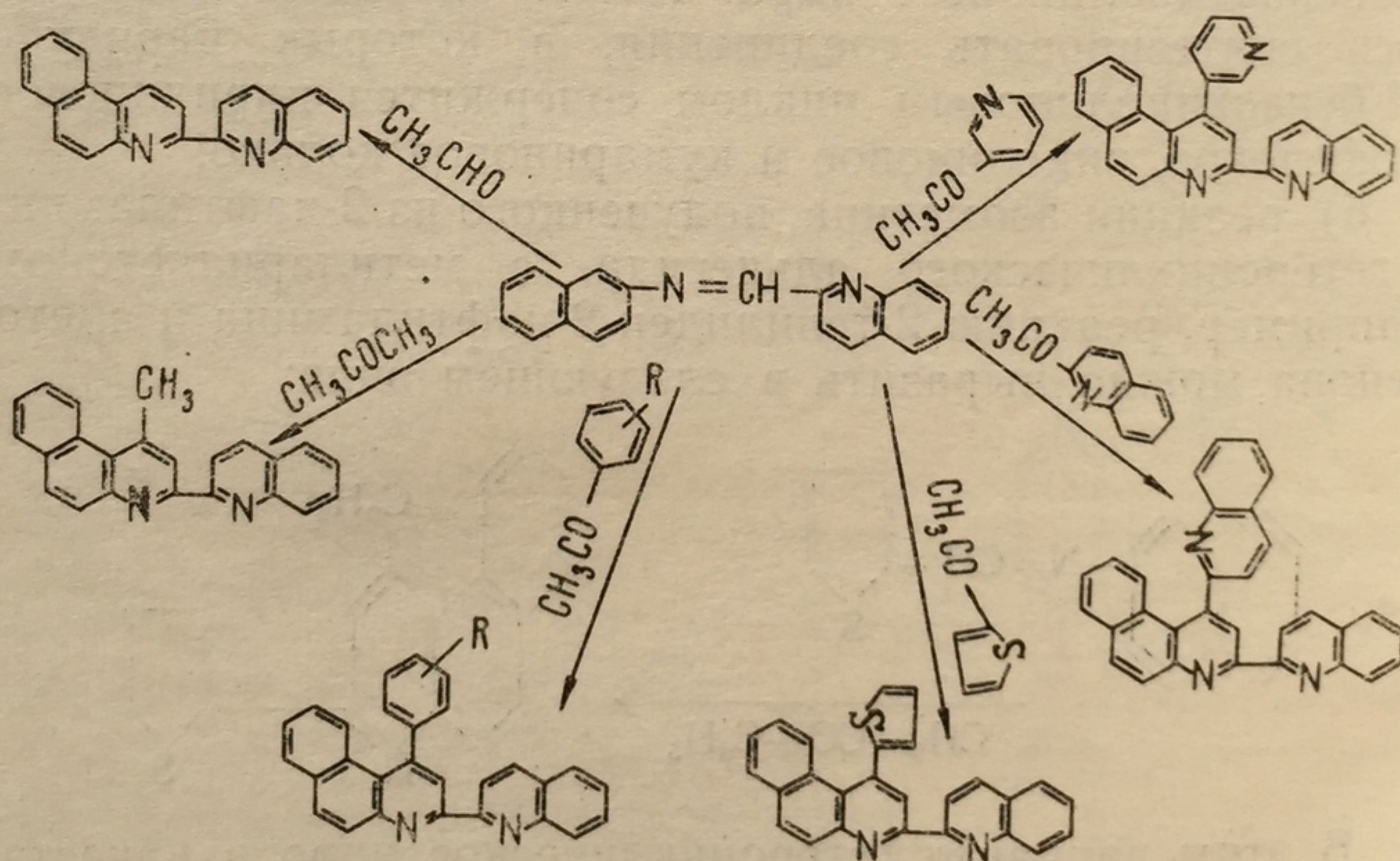
В этом варианте гетероциклическое ядро в качестве заместителя будет находиться при втором углеродном атоме бензохинолинового ядра;

в) реакция азометина, полученного из гетероциклического альдегида и 2-нафтиламина, с метилкетонам гетероциклического ряда. В зависимости от характера гетероцикла в азометине и метилкетоне можно синтезировать гетероциклические системы, в которых в бензохинолино-

вом цикле в качестве заместителей в положении 2 и 4 будут находиться одинаковые или разные гетероциклические ядра. На примере конденсации 2-тенилиден-2-нафтиламина с 3-ацетилпиридином направление реакции можно представить следующим образом:

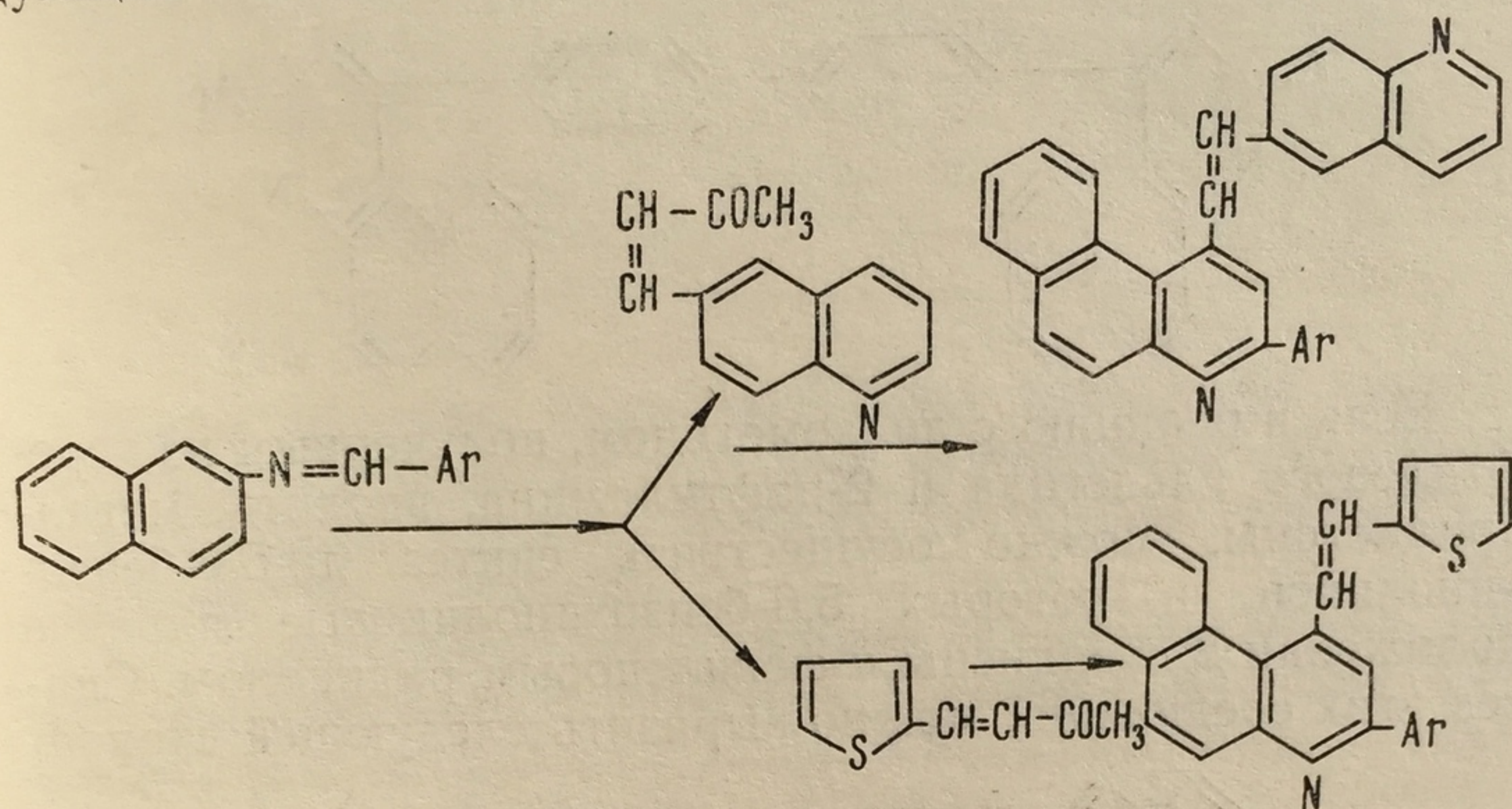


Представление о характере синтеза многоядерных гетероциклических соединений с различными гетероциклами можно получить при рассмотрении реакций конденсации 2-хинолиден-2-нафтиламина с различными метилкетонами. Приводим схему этих синтезов:



К исследованиям в этой области можно отнести также и изученные нами реакции конденсации арилиден-2-нафтиламина с 2-тенилиденацетоном или 6-хинолиденацетоном. В результате этих реакций нам удалось синтезировать соединения, в которых положение «четыре» 5,6-бензохинолинового кольца через винилиновый радикал

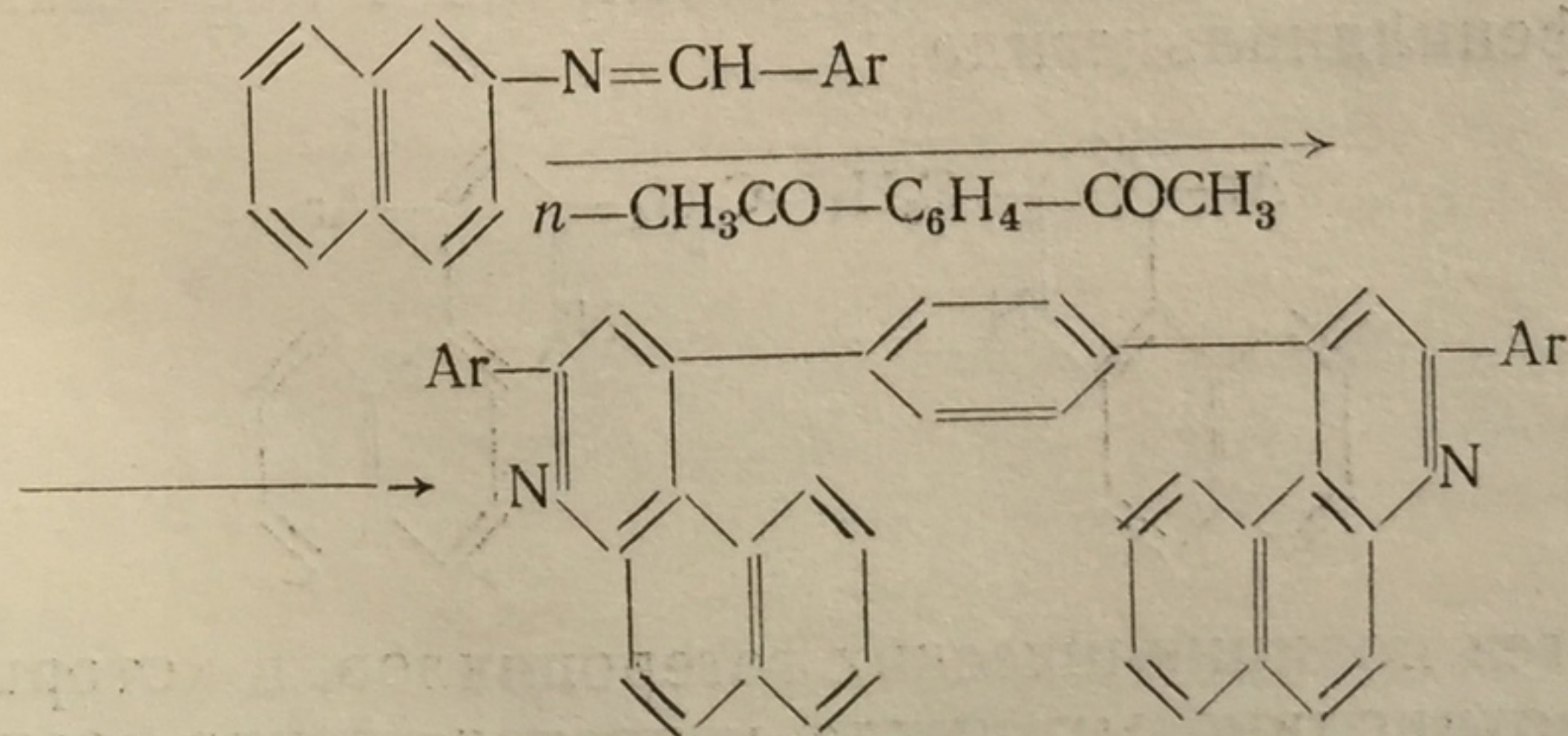
(—CH=CH—) соединено с ядром тиюфена или хинолина. Такое направление реакции можно выразить следующей схемой:



Таким образом, на основе 2-нафтиламина, ароматических альдегидов и метилкетонов различных гетероциклических рядов можно осуществлять синтез соединений с различными сочетаниями гетероциклических ядер.

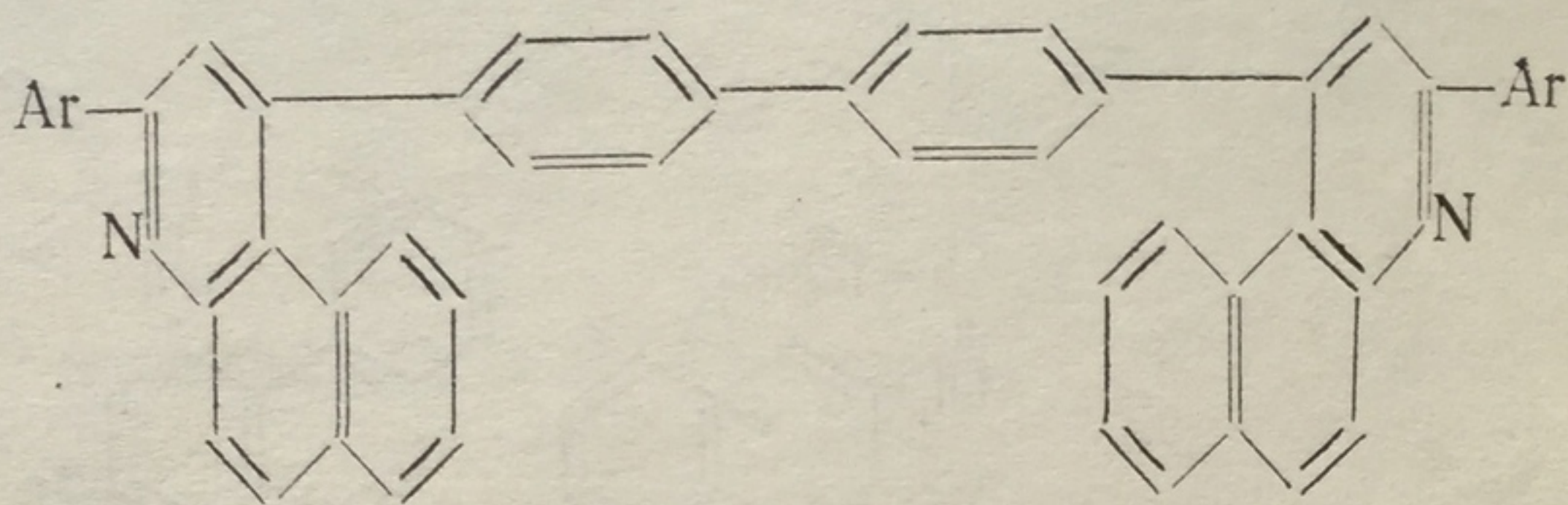
Синтез полициклических соединений, содержащих в молекуле два 5,6-бензохинолиновых цикла, нам удалось осуществить, используя для этих реакций дикетоны и диальдегиды ароматического ряда.

Так, вводя в реакцию с арилиден-2-нафтиламином *n*-диацетилбензол [173], мы осуществили синтез соединений, в которых два 5,6-бензохинолиновых цикла в положении 4 соединены между собою *n*-фениленовым радикалом

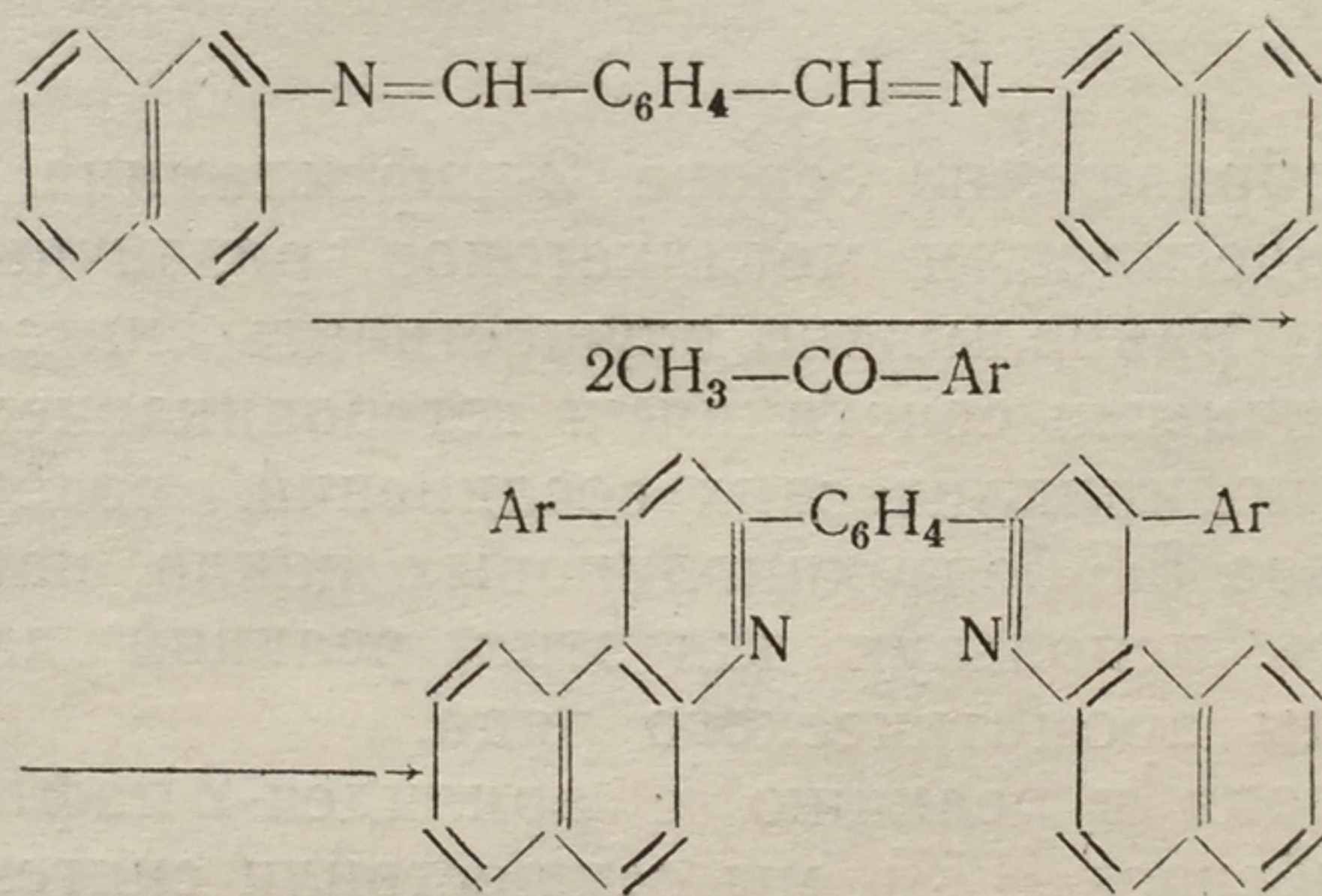


В случае применения 4,4'-диацетилдифенила нам удалось осуществить синтез соединений с еще большим

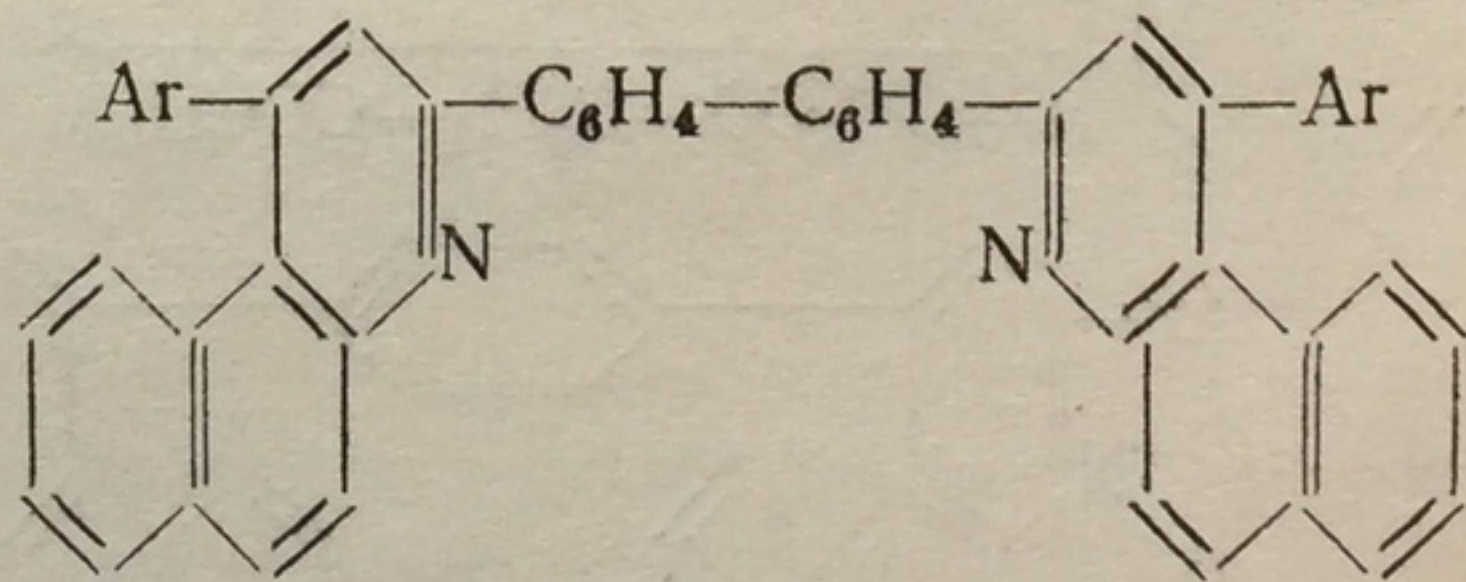
числом сопряженных π -связей, в которых два бензохинолиновых ядра соединены между собою в положении 4 ксениленовым радикалом



Если в реакцию с диазометином, полученным из терефталевого альдегида и 2-нафтиламина, вводить метиларилкетоны, можно осуществить синтез ди-5,6-бензохинолинов, в которых 5,6-бензохинолиновые ядра в положении 2 соединены p -фениленовым радикалом. Синтез этих соединений можно выразить следующей схемой:

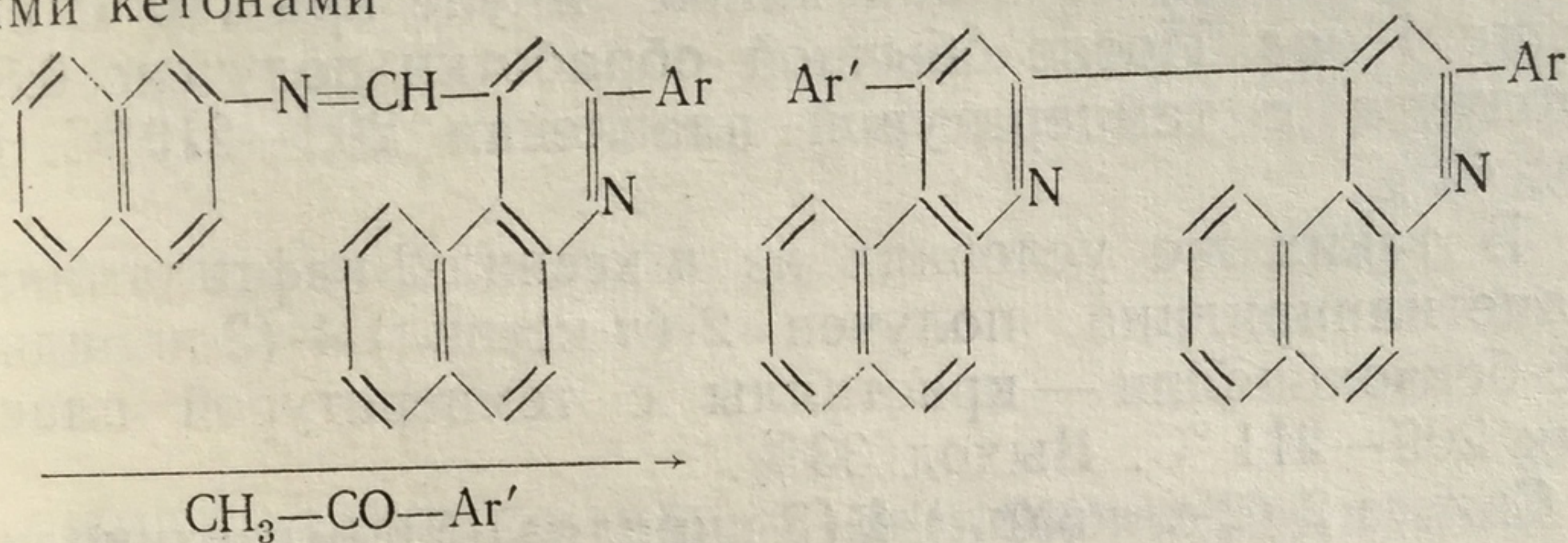


Еще более сложная полициклическая система образуется в случае, если в реакцию с метиларилкетонами вводить диазометин, полученный из 2-нафтиламина и 4,4'-дифенилдиальдегида,



Синтез полициклических гетероциклов, в которых два 5,6-бензохинолиновых цикла непосредственно соединены между собою в положении 2 и 4, нам удалось осуществить при конденсации 4-(2'-фенил-5',6'-бензохинолиден)-

2-нафтиламина [200] с жирными или жирноароматическими кетонами



Таким образом, указанные выше различные варианты синтеза открывают широкие перспективы получения многоядерных гетероциклических систем, интересных для дальнейшего изучения.

Эти соединения могут проявить специфические для них физиологические свойства в связи с большой площадью, занимаемой молекулой, и большим числом сопряженных π -связей. Среди них можно ожидать наличие соединений с электронной проводимостью.

Данные о синтезированных нами хинолиновых соединениях этого ряда приведены в табл. 4—8 (см. приложение).

Синтез 2-тиенил-4-фенил-5,6-бензохинолина. Реакционная масса, состоящая из 0,01 г-моль тиенилиден-2-нафтиламина, 0,01 г-моль ацетофенона, 10 мл метанола и 10 капель концентрированной соляной кислоты, нагревалась в запаянной ампуле на водяной бане в течение 30—60 мин. После охлаждения полученный кристаллический продукт обрабатывали раствором водного аммиака и перекристаллизовывали из смеси бензол : метанол в соотношении 1 : 1. Продукт реакции — кристаллы с температурой плавления 181—182 °С. Выход 30—40%.

Аналогичным методом из бензаль-2-нафтиламина и 2-ацетилтиофена был получен 2-фенил-4-тиенил-5,6-бензохинолин — кристаллический продукт с температурой плавления 149—150 °С. Выход 52%.

Из тенилиден-2-нафтиламина и 2-ацетилпиридина был получен 2-тиенил-4-(3-пиридил)-5,6-бензохинолин — кристаллы с температурой плавления 196—197 °С. Выход 34%.

Синтез 2-*n*-ксенил-4-(2-тиенил)-5,6-бензохинолина. К раствору 1,5 г *n*-ксеналь-2-нафтиламина в спирте прибавляли 0,5 мл концентрированной соляной кислоты,

0,6 мл нитробензола, 0,7 г 2-ацетилтиофена. Реакционная масса нагревалась в запаянной ампуле при 110 °С в течение 1 час. После обычной обработки получено 0,84 г продукта с температурой плавления 209—210 °С. Выход 42%.

В таких же условиях из *n*-ксенил-2-нафтиламина и 3-ацетилпиридина получен 2-(*n*-ксенил)-4-(3-пиридил)-5,6-бензохиолин — кристаллы с температурой плавления 209—211 °С. Выход 33%.

Синтез 2-(2-хинолил)-4-(3-пиридил)-5,6-бензохиолина. Спиртовой раствор 0,005 г-моль 2-хинолиден-2-нафтиламина, 0,005 г-моль 3-ацетилпиридина и 7 капель концентрированной соляной кислоты нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 час в запаянной ампуле. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывали, обрабатывали спиртовым раствором аммиака и перекристаллизовывали из спирта. Температура плавления 294—295 °С. Выход 10%.

Синтез *n*-{бис-2-[(4-фенил)-5,6-бензохинолил]}-бензола. 1,0 г основания Шиффа, полученного из терефталевого альдегида и 2-нафтиламина в молекулярных отношениях 1 : 2, растворяют в 10 мл спирта. К полученному раствору прибавляют 0,8 мл концентрированной соляной кислоты, 0,8 мл ацетофенона и 1,0 мл нитробензола. Реакционная масса в запаянной ампуле нагревалась при 110—115 °С в течение 1 час. После обычной обработки получен кристаллический продукт с температурой плавления 330—332 °С (из диоксана). Выход 41%.

В таких же условиях из 1,0 г основания Шиффа, полученного из 2-нафтиламина и 4,4'-дифенилдиальдегида, получен 4,4'-{бис-2-[4-(фенил)-5,6-бензохинолил]}-дифенил — кристаллы с температурой плавления 332—333 °С. Выход 42%.

Синтез 2,2',4,4'-тетрафенил-хино-5,6-хинолина. К 1,0 г основания Шиффа, полученного при взаимодействии 2,6-диаминонафталина и бензальдегида в молекулярных отношениях 1 : 2 в 15 мл изопропилового спирта, по каплям прибавляется 0,5 мл концентрированной соляной кислоты, 0,8 мл нитробензола, 0,8 мл ацетофенона. Реакционная масса в запаянной ампуле нагревалась до 110 °С 3 час. Получено 0,72 г (выход 45%) вещества с температурой плавления 340—342 °С (на блоке).

СИНТЕЗ ПРО
С КОНД

Под этой гр
подразумеваем
или 3,4-хиноли
находится цик
атомами, общ

Синтез так
ное значение.

вы для дальн

В успешн

димо отметит

никами, кот

способы по

5,6-бензохин

ден-2-нафти

циклогексен

новых произ

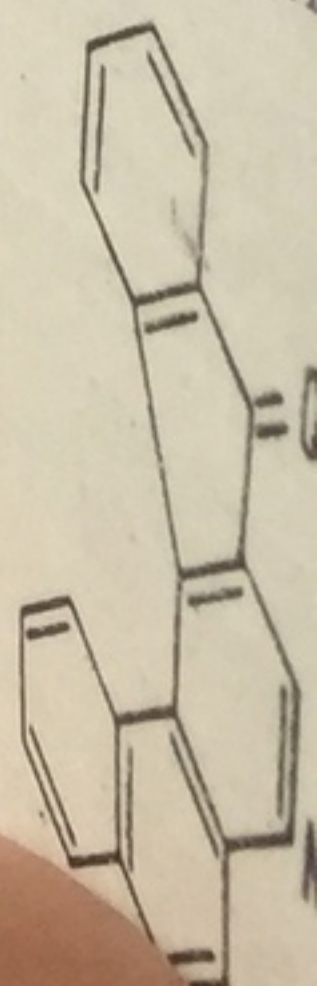
ными цикла

Инденпро

(II) были си

ции 2-нафтил

ми из формал



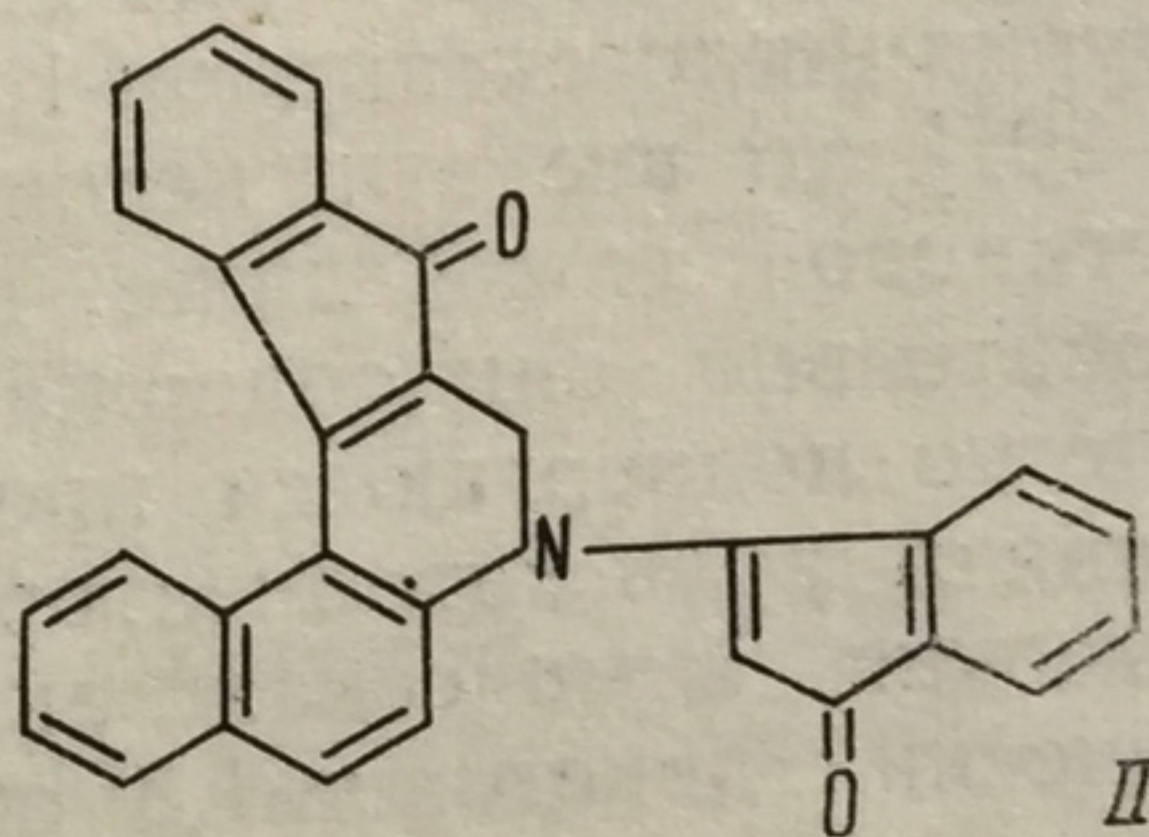
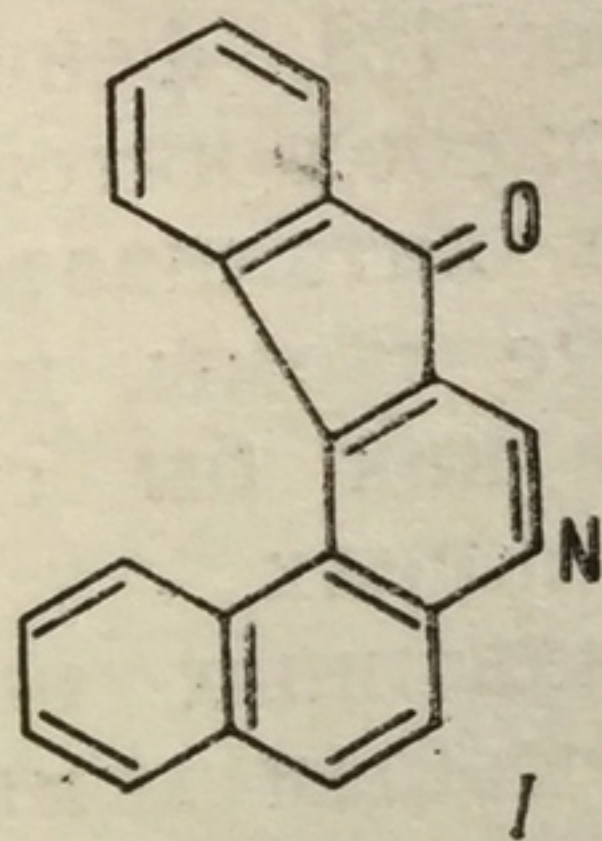
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 5,6-БЕНЗОХИНОЛИНА С КОНДЕНСИРОВАННЫМИ ЦИКЛАМИ

Под этой группой производных 5,6-бензохинолина мы подразумеваем соединения, в которых в положении 2,3-или 3,4-хинолинового цикла или в бензольном кольце находится циклическая система с двумя углеродными атомами, общими для обоих циклов.

Синтез таких соединений представляет большое научное значение, так как открывает интересные перспективы для дальнейшего развития хинолинового синтеза.

В успешном развитии такого рода синтезов необходимо отметить исследования Б. М. Михайлова с сотрудниками, которым удалось разработать интересные способы получения конденсированных производных 5,6-бензохинолина. В результате конденсации бензильден-2-нафтиламина с производными дигидрофурана и циклогексен-1-илэтиловым эфиром был синтезирован ряд новых производных 5,6-бензохинолина с конденсированными циклами [53—62].

Инденпроизводные 5,6-бензохинолина строения (I), (II) были синтезированы Н. Антаки [201] при конденсации 2-нафтиламина с основаниями Манниха, полученными из формальдегида, индандиона-1,3 и пиперидина,



Нам впервые удалось разработать синтез производных 5,6-бензохинолина с конденсированными циклами на основе реакции конденсации арилиден-2-нафтиламинов с кетонами и diketонами циклического строения.

В этих исследованиях мы исходим из теоретических предположений о том, что в циклических кетонах благодаря наличию электроноакцепторной карбонильной группы при α -углеродном атоме создается электронная ненасыщенность и водородные атомы приобретают повышенную активность. Такие представления подтверждаются многочисленными экспериментальными данными, которые указывают на то, что, например, в реакциях конденсации циклических кетонов с альдегидами образуются α -бензилиденновые производные кетонов.

Еще большую химическую активность водородных атомов нужно ожидать в циклических diketонах-1,3, в которых метиленовая группа находится между двумя карбонилами. Эти представления были полностью подтверждены экспериментальными данными.

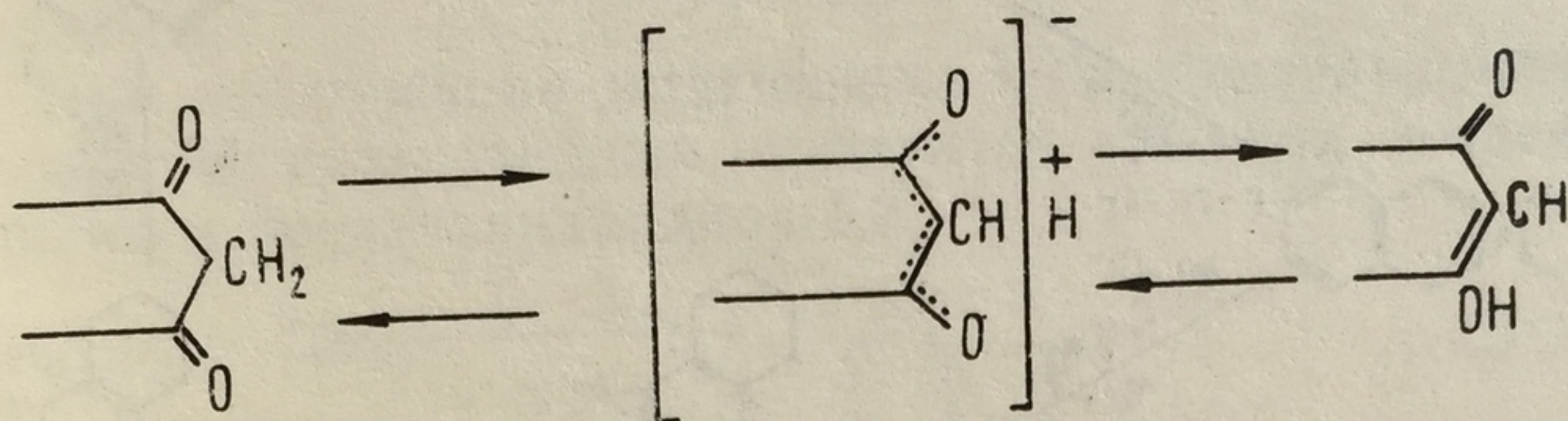
Действительно, такие моноциклические кетоны, как циклопентанон и циклогексанон, вступают в реакцию конденсации с азометинами [203—204]. Но для осуществления этой реакции требуется наличие катализатора — соляной кислоты. Ее действие, по-видимому, будет носить такой же характер, как указывалось нами ранее. Следовательно, для отрыва водородного атома от циклического монокетона требуется в первую очередь увеличение поляризации азометиновой связи, т. е. повышение активности молекулы азометина.

Однако вопрос о характере влияния протона на молекулу моноциклического кетона еще нуждается в дальнейшем исследовании.

Если в реакцию с азометинами вводить циклические diketоны-1,3, например фенидон (5-фенилциклогександион-1,3), димедон (5,5-диметилциклогександион-1,3), 5- α -фурилциклогександион-1,3, индандион-1,3, фенилин [205—207], то все эти кетоны легко присоединятся по азометиновой связи даже в отсутствие катализатора. Следовательно, они содержат водородные атомы, которые легко подвергаются протонизации и как бы сами выполняют роль катализатора в этих реакциях.

Высокая химическая активность названных выше циклических diketонов-1,3 объясняется особым химиче-

ским строением молекул этих соединений, которые, как известно, существуют в двух таутомерных формах, а в протоноакцепторном растворителе (спирт) образуют один энолятанион



До настоящего времени реакции азометинов с моноциклическими кетонами и особенно с циклическими дикетонами-1,3 практически не были изучены [208]. В то же время можно ожидать, что исследование в этой области может способствовать накоплению новых данных о зависимости между химическим строением и реакционной способностью вещества, а также и о механизме реакции конденсации и циклизации.

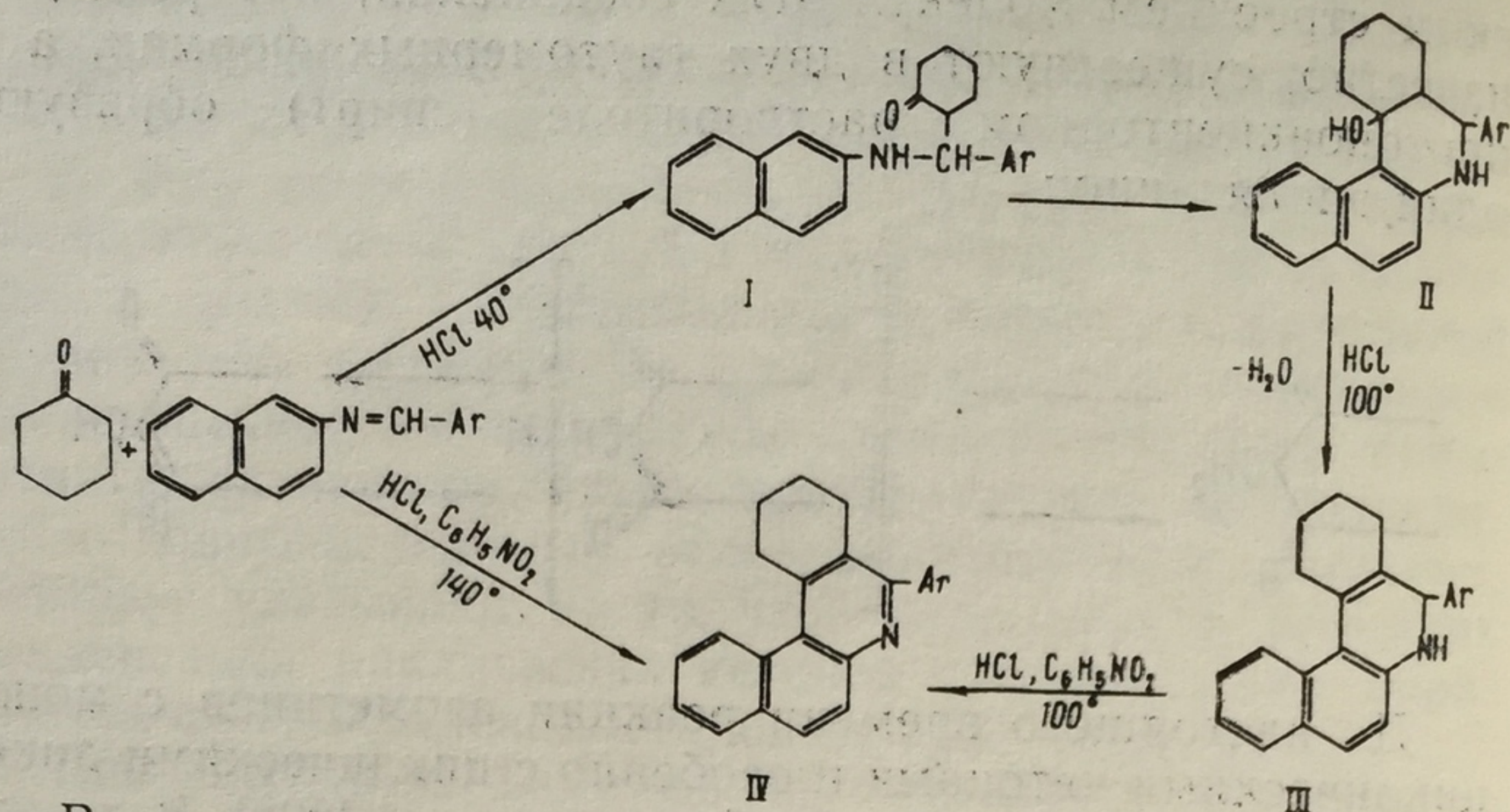
Исследования реакции конденсации арилиден-2-нафтиламинов с циклогексаноном [234] позволили значительно уточнить наши представления о механизме изучаемых нами реакций.

Было установлено, что в зависимости от условий проведения реакции можно получить теоретически ожидаемые промежуточные продукты и установить последовательность их перехода в конечные продукты.

При конденсации бензаль-2-нафтиламина с циклогексаноном в мягких условиях, т. е. без нагревания и в присутствии 1—2 капель концентрированной соляной кислоты, через 2—3 мин образуется смесь аминокетона (I) и оксипроизводного тетрагидро-5,6-бензохиолина (II). Если увеличить время реакции до 1—2 час, повысить температуру реакции до 100 °C и увеличить количество катализатора, в качестве основного продукта получается дигидропроизводное 5,6-бензохиолина (III).

Если проводить реакцию в этих же условиях, но в присутствии нитробензола, образуется только соединение 5,6-бензохиолинового ряда (IV).

Экспериментально был установлен порядок превращения (I), (II), (III) в (IV), который можно представить следующей схемой:



В случае реакции бензаль-2-нафтиламина с циклопентанонам удастся получить лишь дигидропроизводное, которое при нагревании с нитробензолом превращается в соединение 5,6-бензохинолинового ряда.

Можно полагать, что аминокетоны и оксипроизводные тетрагидрохинолина, полученные из азометина и циклопентанона, более реакционноспособны, чем аналогичные соединения, получаемые из азометина и циклогексанона.

Следовательно, в ряде случаев, регулируя условия реакции, можно получать теоретически ожидаемые промежуточные продукты реакции. При исследовании реакций азометиннов с различными циклическими дикетонами-1,3 нам удалось наблюдать интересную зависимость между химическими свойствами азометиннов и дикетон-нов-1,3 и строением их молекул.

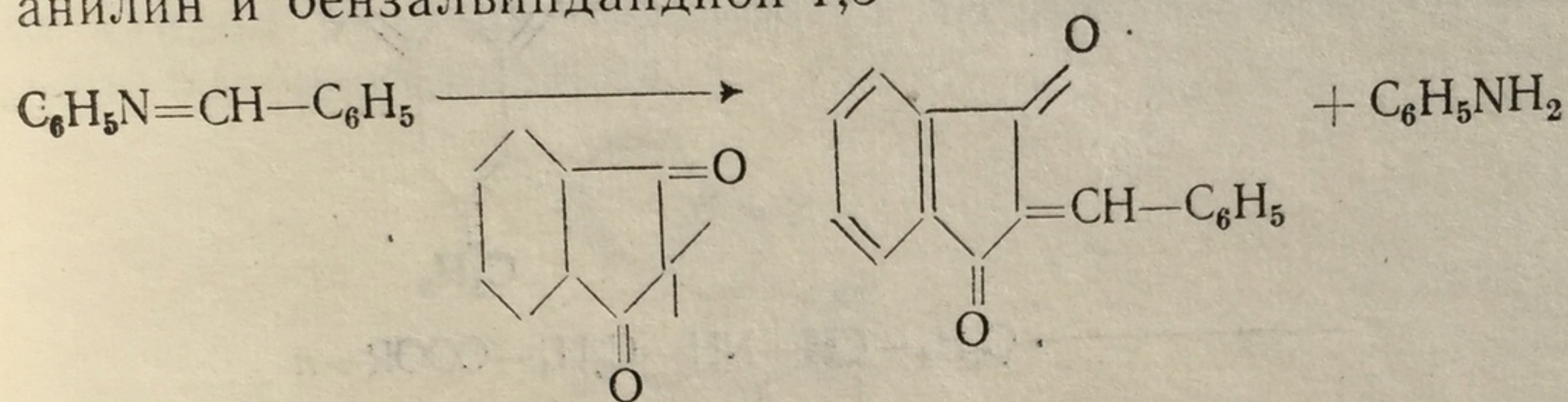
Во-первых, совершенно различно ведут себя в реакциях с дикетонами-1,3 азометины, полученные из ароматических альдегидов и анилина и его производных, и азометины, полученные из ароматических альдегидов и 2-нафтиламина. Во-вторых, по-разному в реакциях с азометинами ведут себя циклические дикетоны-1,3 с замещенными и незамещенными водородными атомами в положении 2.

Эти положения подтверждаются нашими экспериментальными данными.

Так, при конденсации бензальанилина, бензаль-*n*-толуидина, бензаль-*n*-хлоранилина, бензаль-*n*-броманилина, бензаль-*n*-анизидина с индандионом-1,3, биндоном,

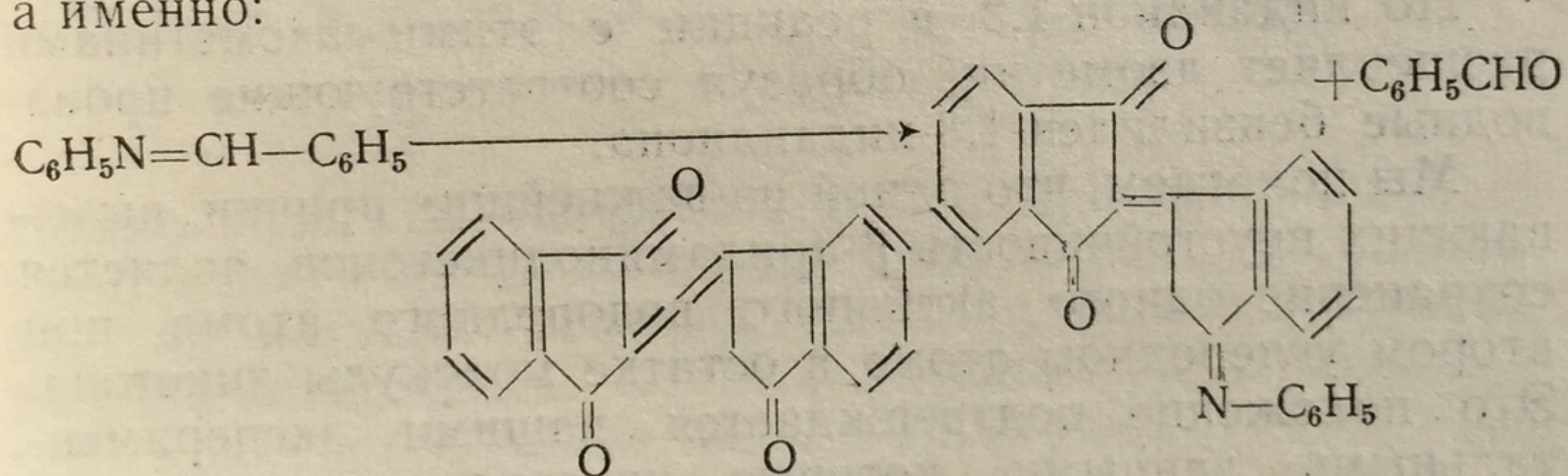
димедоном, фенидоном наблюдается расщепление молекулы азометина на амин и ароматический альдегид. В дальнейшем происходят вторичные химические реакции дикетонов с ароматическими альдегидами или аминами.

При конденсации индандиона-1,3 с бензальанилином в качестве единственных продуктов реакции выделены анилин и бензальиндандион-1,3



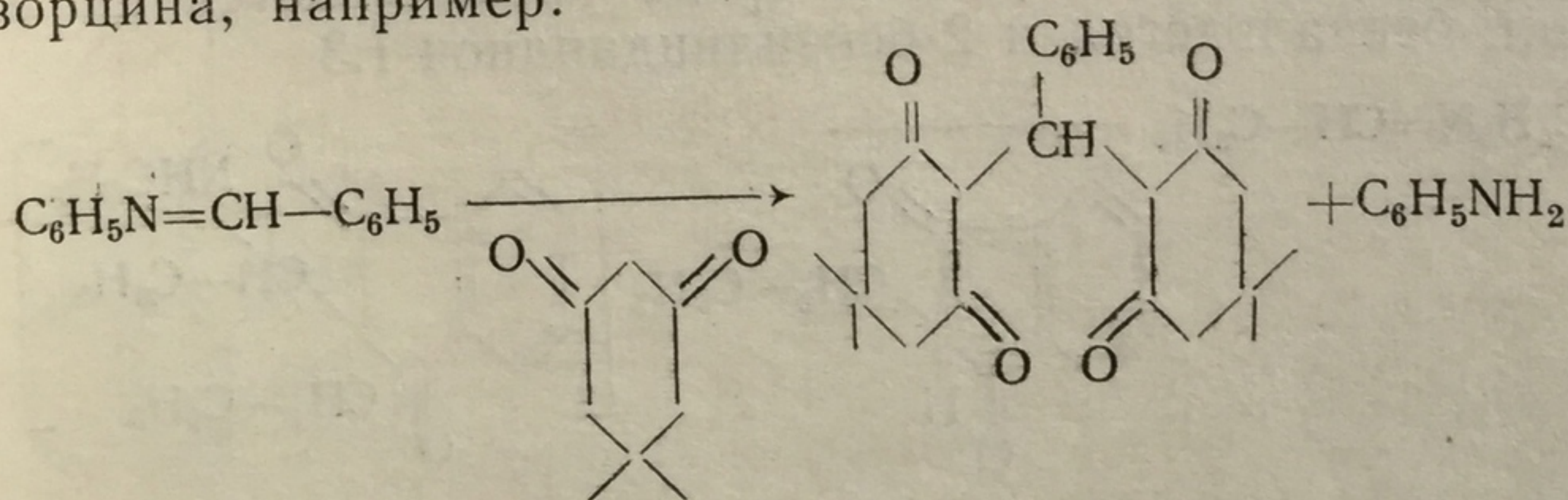
т. е. циклический дикетон-1,3 оказался химически связанным с альдегидом, причем реакция протекает необычайно быстро.

В то же время биндон с этими же азометинами образует совершенно другие конечные продукты реакции, а именно:

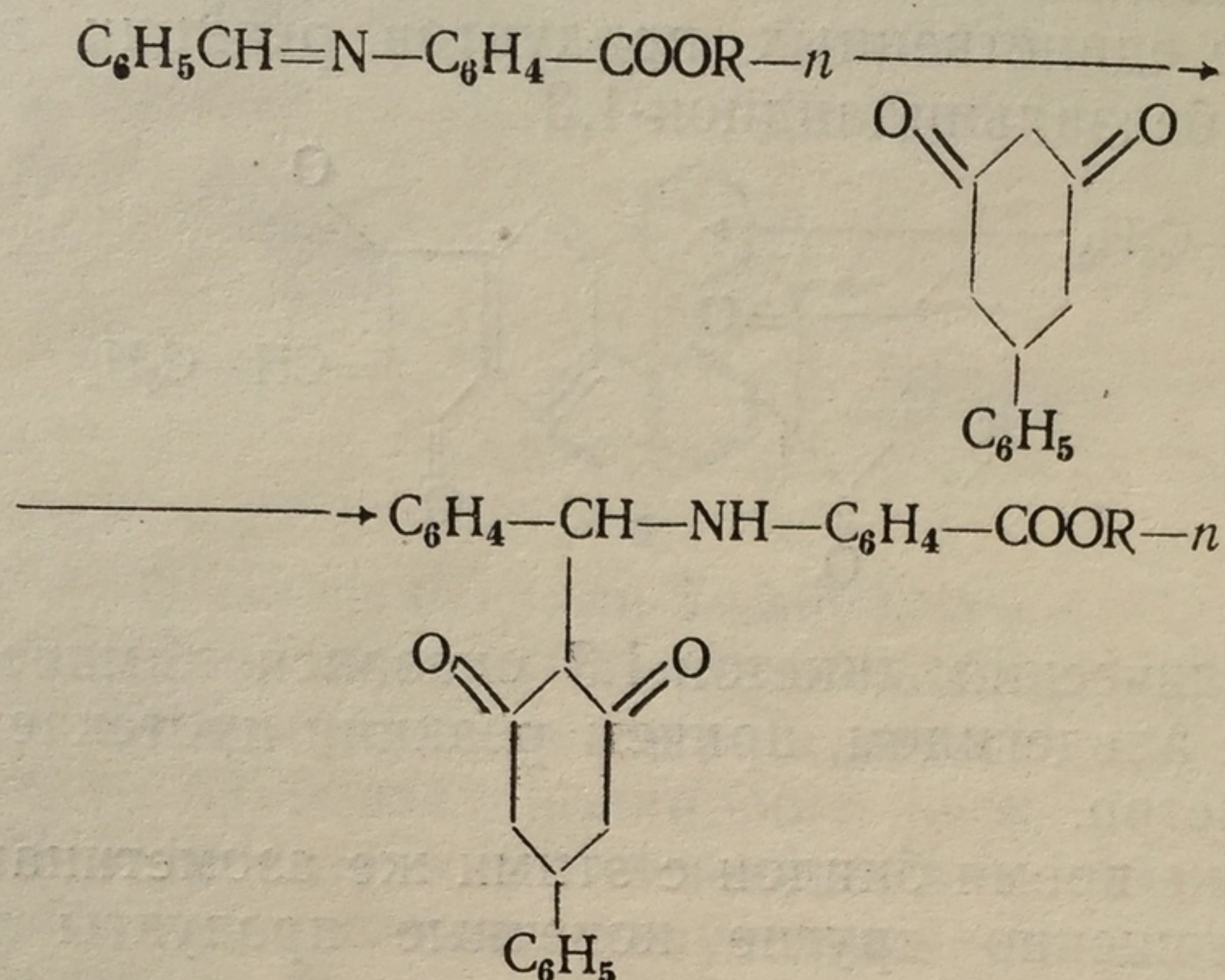


т. е. биндон оказался в химическом соединении с анилином.

Производные дигидрорезорцина в процессе реакции с указанными выше азометинами образуют ароматический амин и бензилиденовые производные бис-дигидрорезорцина, например:

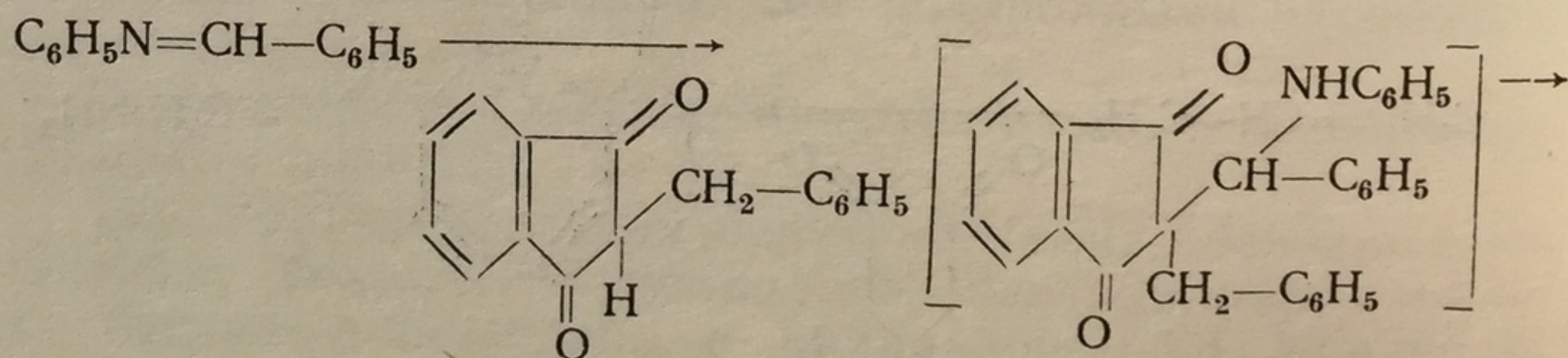


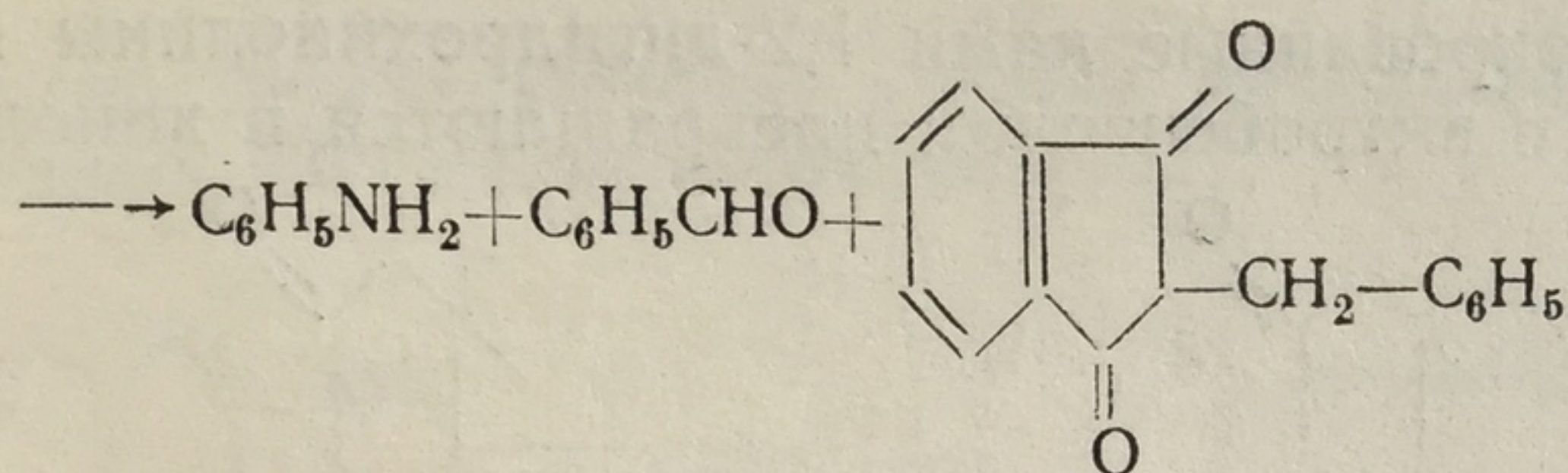
Нами установлено, что только с азометинами, полученными из ароматических альдегидов и эфиров *n*-аминобензойной кислоты, например, с бензаль-*n*-карбометоксианилином, фенидон и 5-(α -фурил)-циклогександион-1,3 образуют обычные продукты присоединения, соответствующие β -ариламинодикетонам,



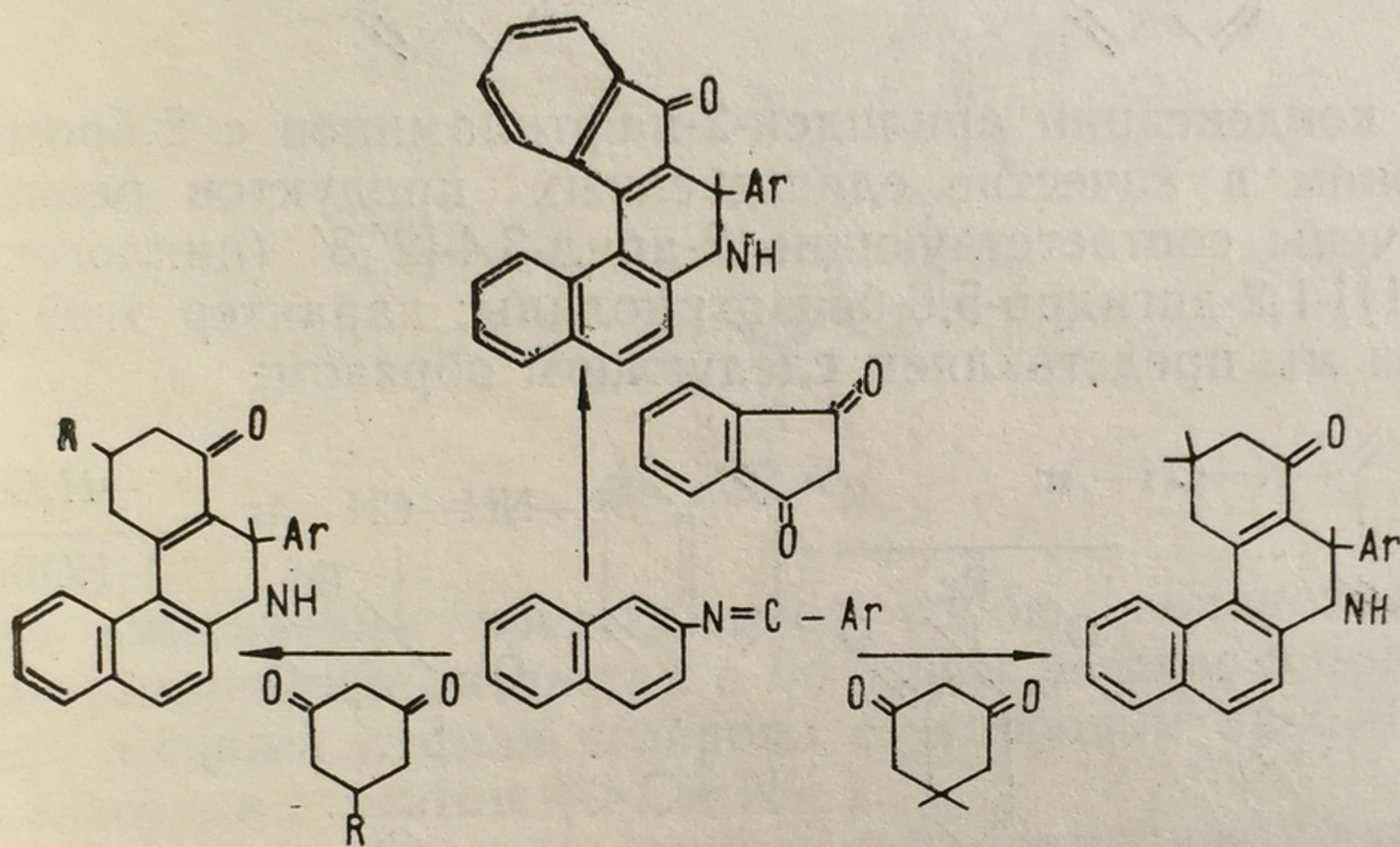
Но индандион-1,3 в реакции с этими азометинами расщепляет азометин, образуя соответствующие производные бензилиден-1,3-индандиона.

Мы полагаем, что одной из важнейших причин, вызывающих неустойчивость β -ариламинодикетонов, является сохранение одного активного водородного атома при втором углеродном атоме в остатке молекулы дикетона. Это положение подтверждается нашими экспериментальными данными, которые показали, что реакция 2-монозамещенных циклических дикетонов-1,3 с азометинами носит несколько иной характер. Так, при взаимодействии бензаль-анилина, бензаль-*n*-броманилина с 2-бензилиндандионом-1,3, *n*-бромбензилиндандионом-1,3 образуются обычные продукты присоединения, которые при нагревании в кислой среде расщепляются на анилин, бензальдегид и 2-бензилиндандион-1,3

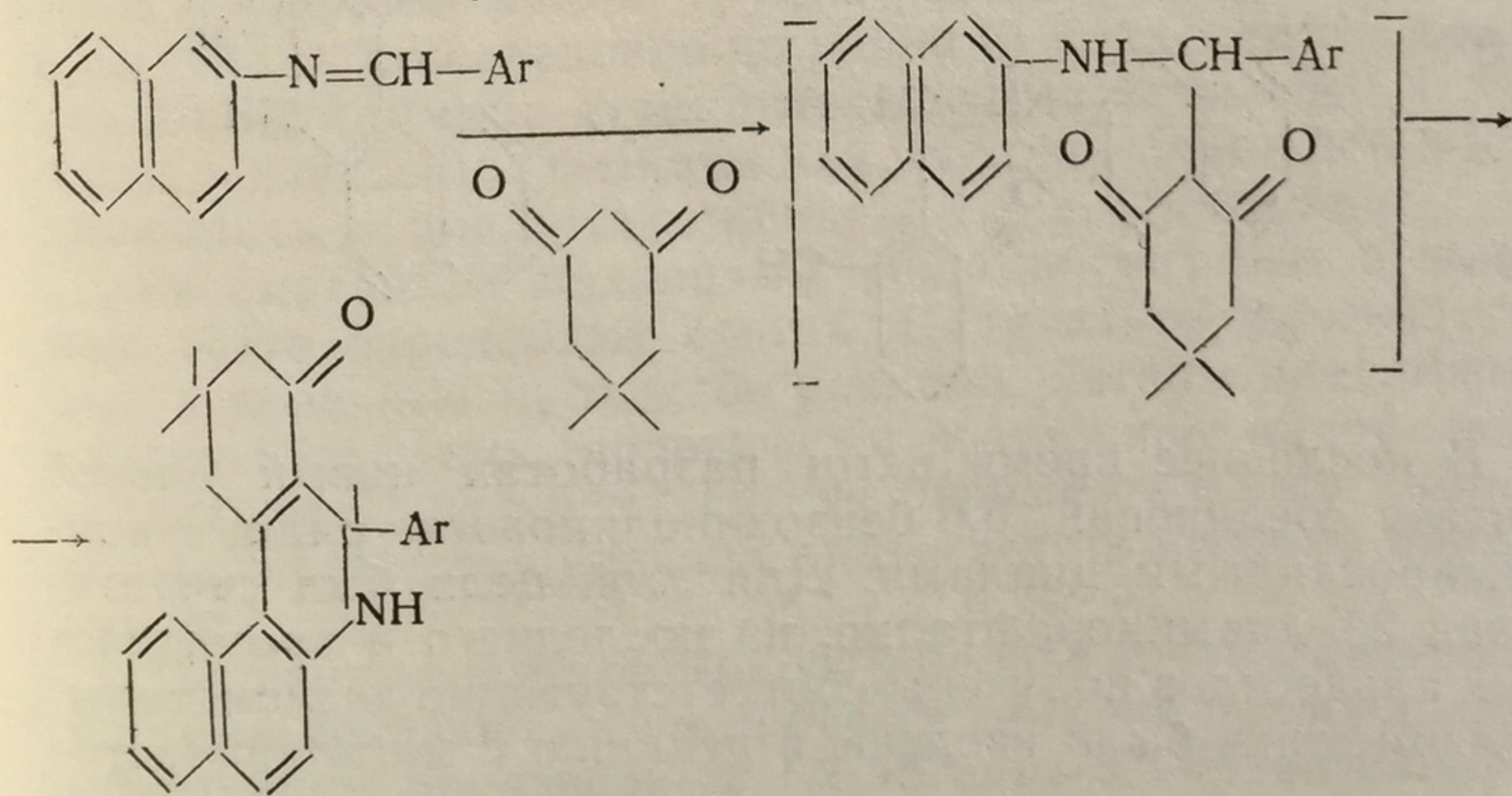




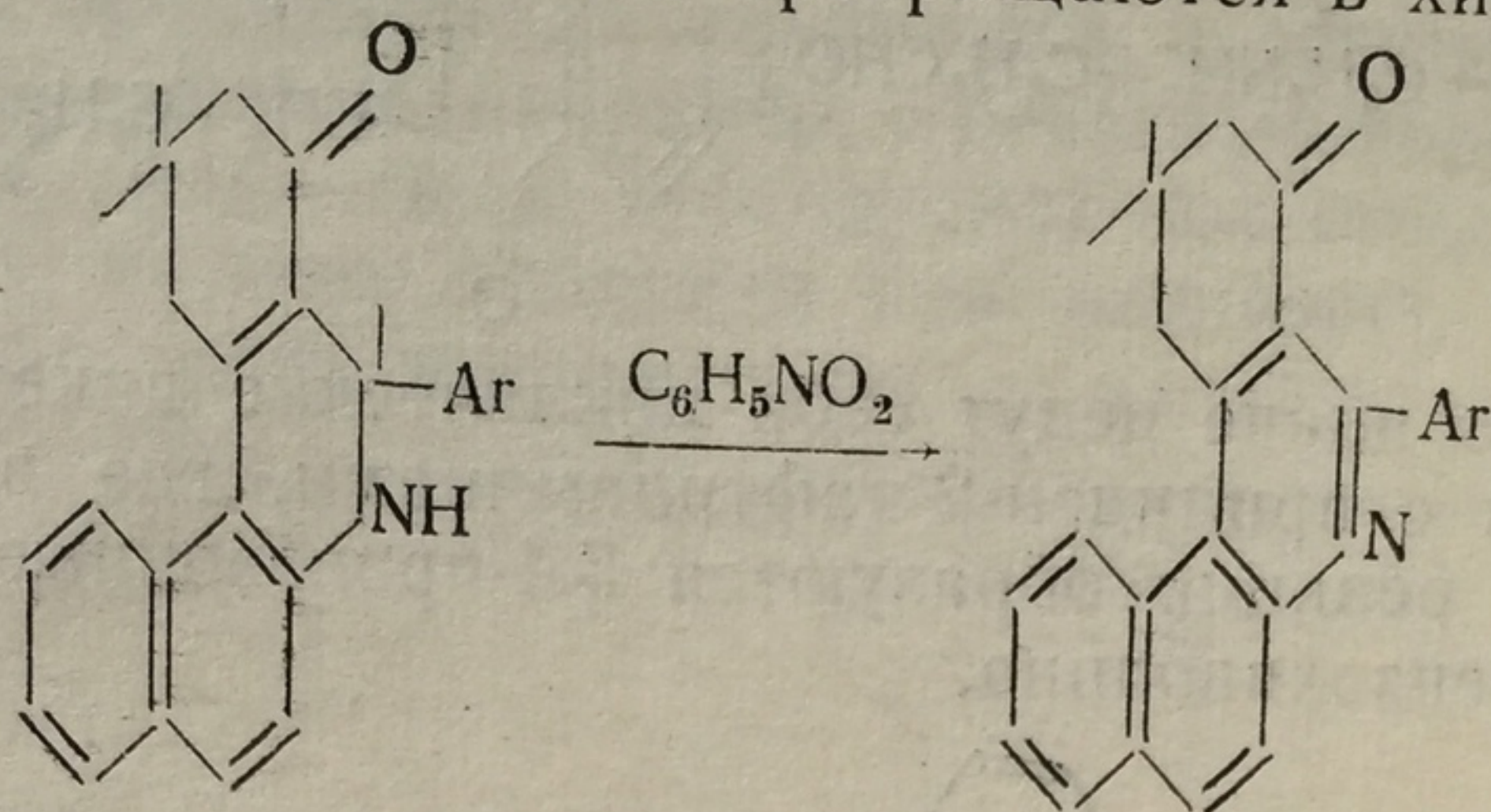
Совершенно иначе ведут себя циклические дикетоны-1,3 в реакциях с арилиден-2-нафтиламинами, где в первой же стадии реакции образуются 3,4-производные 1,2-дигидро-5,6-бензохинолина,



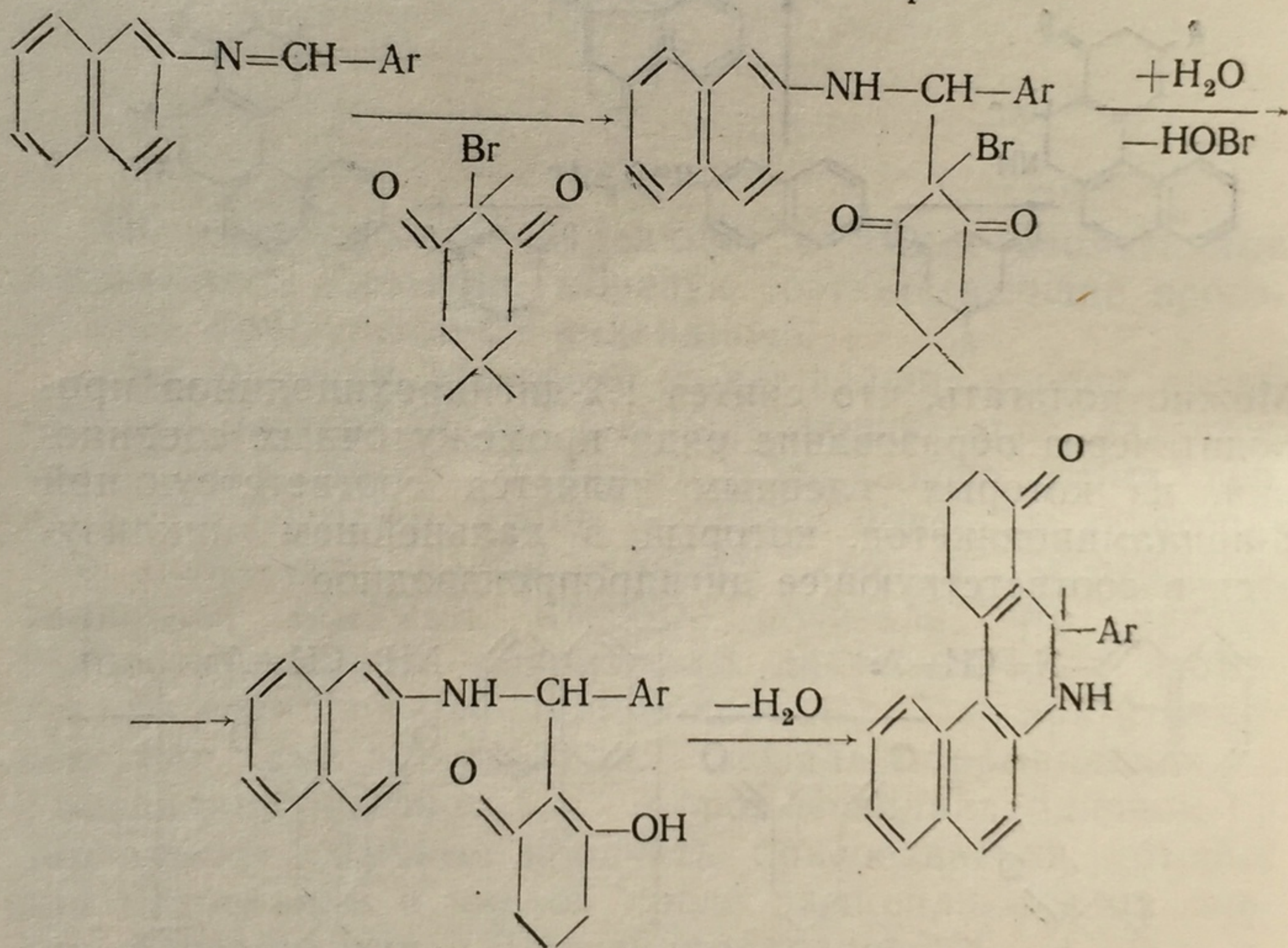
Можно полагать, что синтез 1,2-дигидрохинолинов проходит через образование ряда промежуточных соединений, из которых главным является соответствующий β-ариламинодикетон, который в дальнейшем циклизуется в соответствующее дигидропроизводное



Синтезированные нами 1,2-дигидрохинолины при нагревании с нитробензолом превращаются в хинолины

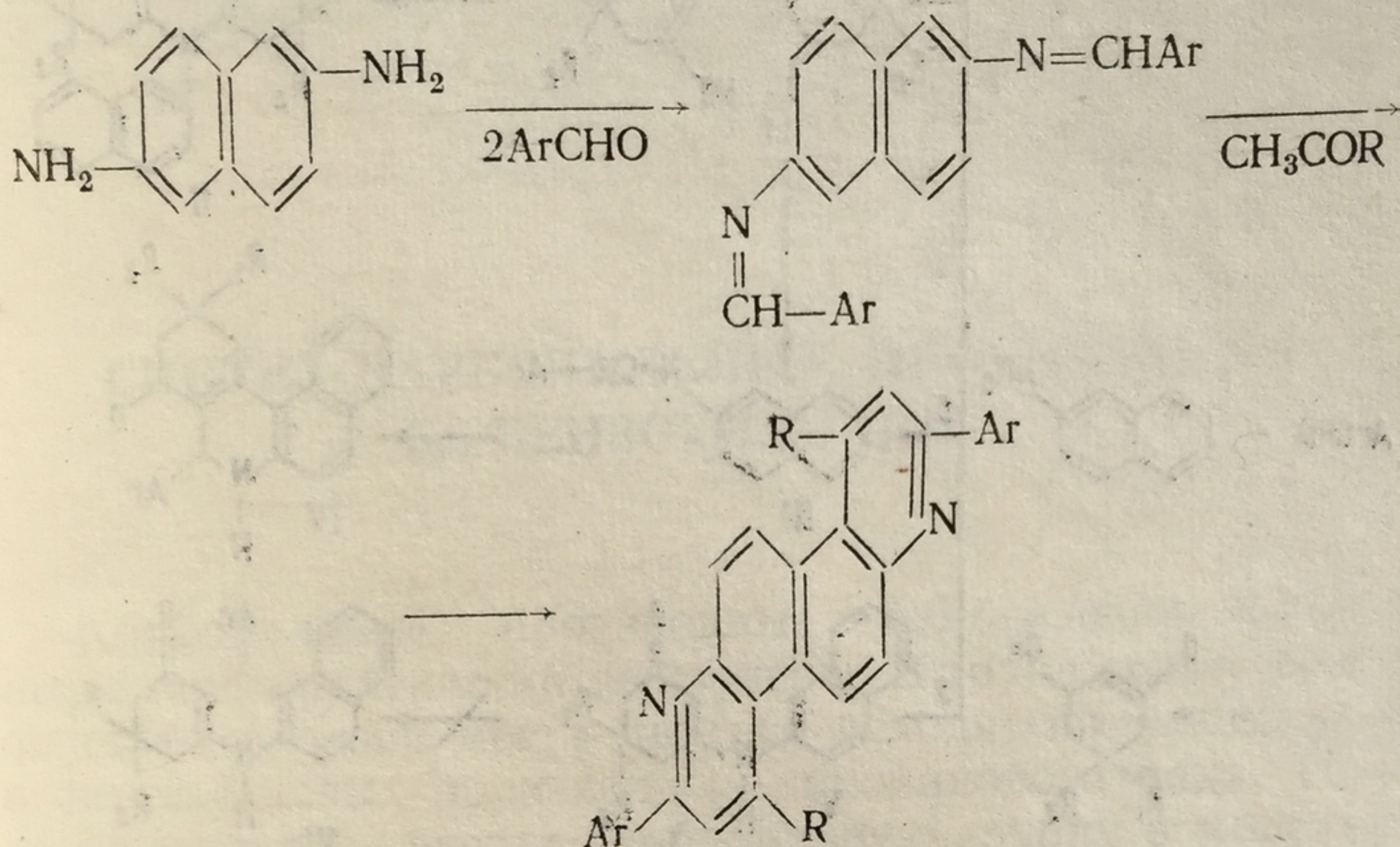


При конденсации арилиден-2-нафтиламинов с 2-бромдимедоном в качестве единственных продуктов реакции получены соответствующие 2-арил-3,4-[2',3' (циклогексенон-1)]-1,2-дигидро-5,6-бензохинолины; характер этой реакции мы представляем следующим образом:



В последнее время нами разработан новый способ синтеза соединений 5,6-бензохинолинового ряда с конденсированными циклами. Для этой цели был синтезирован 2,6-диаминонафталин, из последнего и ароматических альдегидов получены соответствующие диазометины. Диазометины были введены в реакцию с метиларилкето-

нами, в результате которой удалось синтезировать ряд производных 5,6-бихинолинов [207]



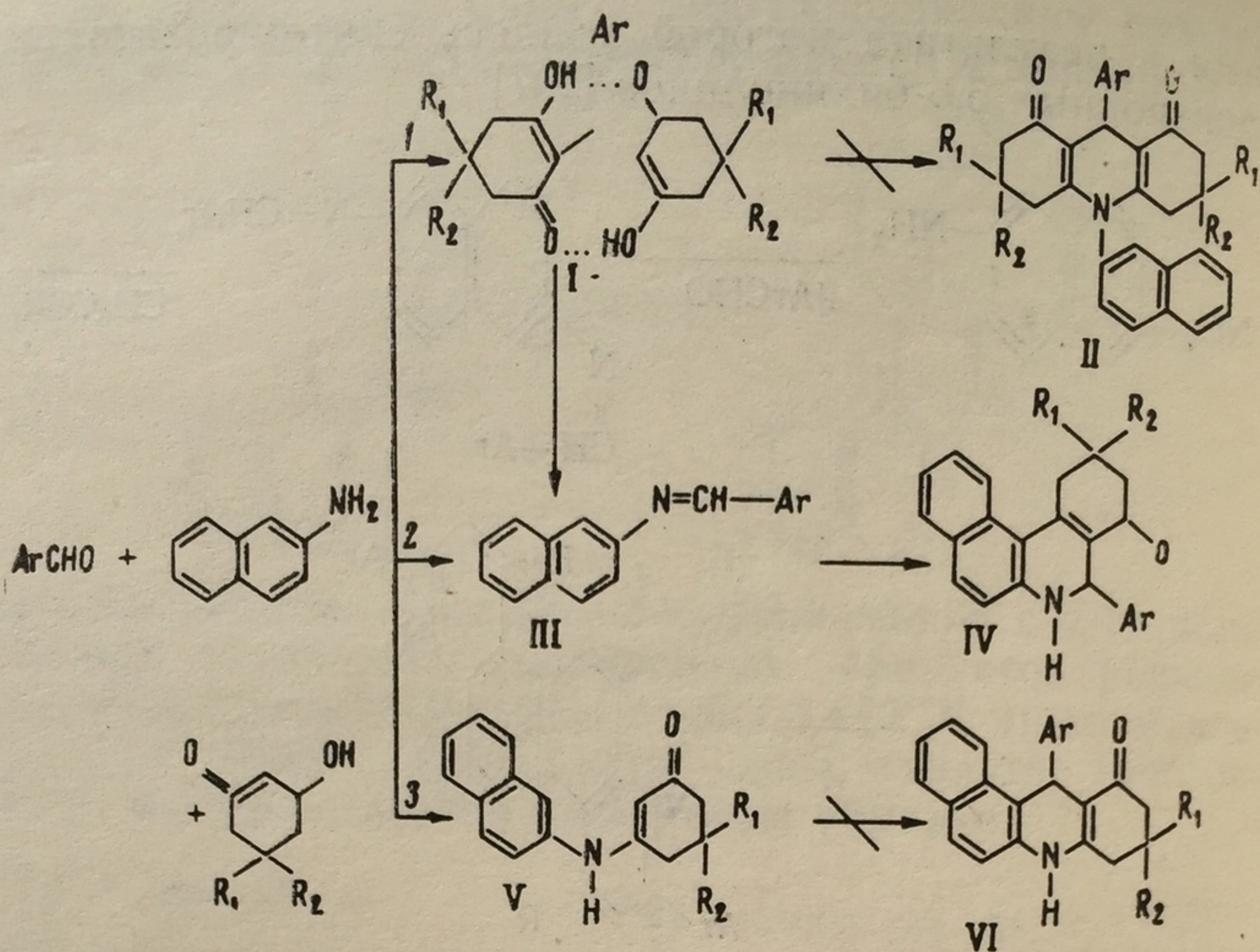
Эти соединения представляют собою высокоплавкие кристаллические вещества с большим числом сопряженных π -связей атомов углерода с углеродом ($>C=C<$) и углерода с азотом ($>C=N-$).

На основе реакции конденсации арилиден-2-нафтиламинов с циклическими дикетонами-1,3 удалось синтезировать много новых конденсированных соединений — производных 5,6-бензохинолина и доказать, что исследованная реакция носит не частный, а общий характер.

В последнее время группа латвийских ученых [202] приступила к исследованию реакций конденсации арилиден-2-нафтиламина с циклическими дикетонами-1,3. Ими были исследованы реакции конденсации арилиден-2-нафтиламинов с циклогександионом-1,3 и димедоном.

Рассматривая механизмы реакции, которые в конечном счете определяют состав и структуру промежуточных и конечных продуктов реакции, авторы предложили следующую схему теоретически возможных направлений исследуемой реакции. По экспериментальным данным они полагают, что реакция протекает по второму направлению.

По данным элементарного анализа и ИК-спектроскопии ими доказано, что в процессе реакции первоначально образуются производные 1,2-дигидро-5,6-бензохинолины,



которые при окислении хромовым ангидридом превращаются в производные 5,6-бензохинолина.

Синтез 2-фенил-3,4-(1',2'-циклогексilen)-1,2-дигидро-5,6-бензохинолина. К нагретому раствору 2,30 г (0,02 моль) бензаль-2-нафтиламина в спирте добавляли 0,5—0,6 мл эфирата бора (или 6—8 капель концентрированной соляной кислоты) и 1,5 мл циклогексанона. Реакционную смесь нагревали 1,5 час на водяной бане. После охлаждения получен кристаллический осадок, который обрабатывали водным аммиаком. Продукт имел температуру плавления 138—139 °С. Выход 65%.

Синтез 2-фенил-3,4-(1',2'-циклогексilen)-5,6-бензохинолина. 1. Смесь из 2,30 г бензаль-2-нафтиламина, 3 мл нитробензола, 10 капель концентрированной соляной кислоты, 1,5 мл циклогексанона и 20 мл спирта нагревали в запаянной ампуле 1 час при 140 °С. Продукт реакции — кристаллы с температурой плавления 117—118 °С из спирта. Выход 62%.

2. 1 г 2-фенил-3,4-(1',2'-циклогексilen)-1,2-дигидро-5,6-бензохинолина, 1 мл нитробензола, 5—7 капель концентрированной соляной кислоты нагревали 1 час при 140—150° в ампуле. После охлаждения и обработки раствором соды было выделено 0,7 г 2-фенил-3,4-(1',2'-циклогексilen)-5,6-бензохинолина.

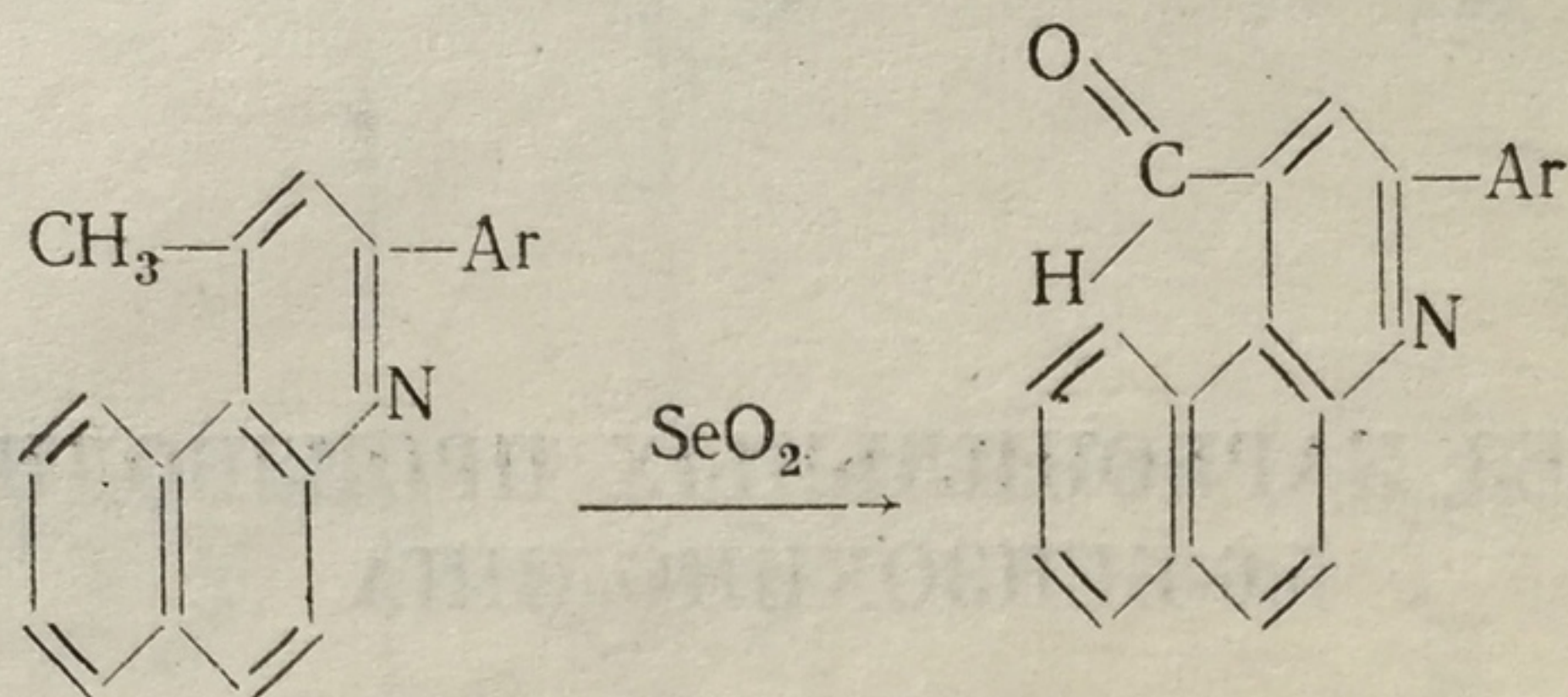
СИНТЕЗ КАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5,6-БЕНЗОХИНОЛИНА

Карбонильные производные 5,6-бензохинолиновых оснований практически не изучены. В то же время можно ожидать, что они могут явиться исходными веществами в синтезе новых производных хинолинового ряда. Пока еще не удалось ввести карбонильную группу в молекулу хинолинового основания с помощью обычных методов Гаттермана-Коха или Вильсмайера. Не получил развития и метод синтеза альдегидов путем гидролиза дигаллоидметилхинолинов.

В настоящее время хорошо изучен способ получения альдегидов пиридинового и хинолинового ряда, основанный на окислении их 2- и 4-метилпроизводных двуокисью селена. Это объясняется тем, что метильные группы в положении «два» и «четыре» обладают повышенной активностью. На основе этой реакции уже получено значительное количество альдегидов хинолинового ряда. В то же время в ряду 5,6-бензохинолина известно лишь два альдегида: это 5,6-бензохинолин-4-альдегид, который был получен окислением 4-метил-5,6-бензохинолина двуокисью селена в кипящем растворе ксилола с выходом 63% [209], и 5,6-бензохинолин-2-альдегид, полученный Матъесом [210] путем окисления 2-метил-5,6-бензохинолина двуокисью селена или воздухом в газовой фазе.

В этих же условиях мы пытались окислить 4-метил-2-фенил-5,6-бензохинолин двуокисью селена, но даже после многочасового нагревания были выделены исходные продукты. Окисление удалось осуществить лишь пятичасовым нагреванием реакционной массы в растворе

кипящего диоксана. Выход 2-фенил-5,6-бензохинолин-4-альдегида достигал 55%. В дальнейшем выход альдегида был повышен до 78% за счет растворения окислителя в расплавленном исходном основании [211]. Окисление хинолинового основания заканчивалось за 30 мин.



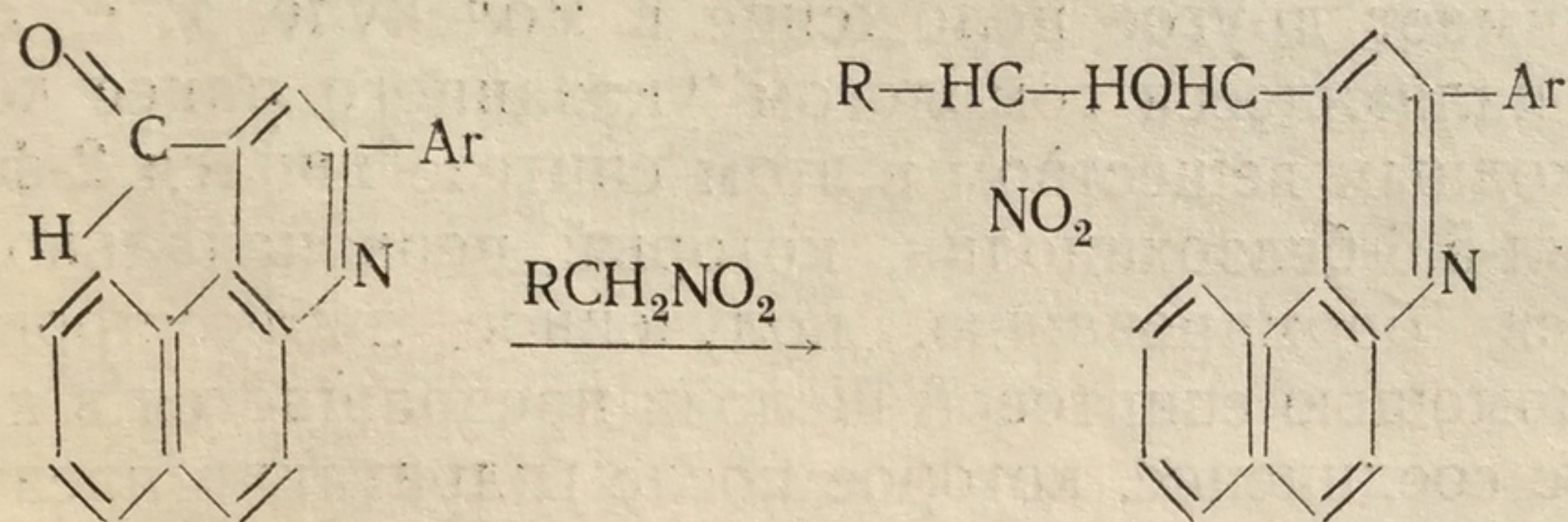
Изучая окисление различных 2-арил-4-метилпроизводных 5,6-бензохинолина, нам удалось установить заметное влияние на течение этой реакции химической природы заместителей в арильном радикале.

Окисление метильной группы в положении «четыре» проходит легко лишь в том случае, если в качестве заместителя в арильном радикале имеются алкильные группы или атомы галогена. Вместе с тем нам не удалось выделить индивидуальные вещества в случае окисления 2-арилбензолепидинов, содержащих в арильном радикале в качестве заместителей группы NO_2 , OH , OCH_3 , OC_2H_5 [212].

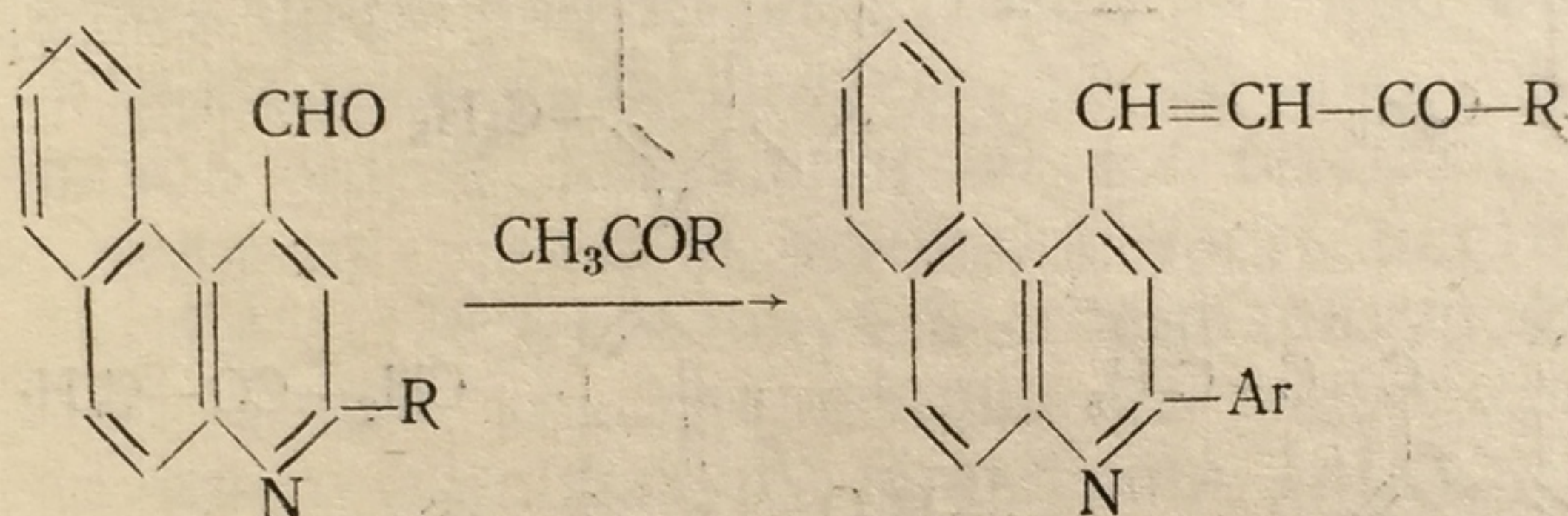
Синтезированные альдегиды были введены в реакцию с ароматическими аминами, анилином и его производными, в результате чего были получены соответствующие азометины. Подобно другим азометинам, в кислой среде они подвергаются гидролизу. Но в отличие от типичных ароматических анилов очень трудно ввести их в реакцию конденсации с жирноароматическими кетонами, обладающими подвижными водородными атомами. Это, по-видимому, объясняется электроноакцепторным характером гетероциклического радикала, уменьшающего поляризацию азометиновой связи. Лишь азометин, полученный из альдегида и 2-нафтиламина, обладал способностью взаимодействовать как с ацетоном, так и с ацетофеноном. В результате этих конденсаций были получены дихинолиновые соединения, упомянутые ранее.

Подобно другим гетероциклическим альдегидам, 2-фенил-5,6-бензохинолин-4-альдегид в спиртовом рас-

творе щелочи активно взаимодействует с нитропарафинами, образуя весьма устойчивые нитроспирты

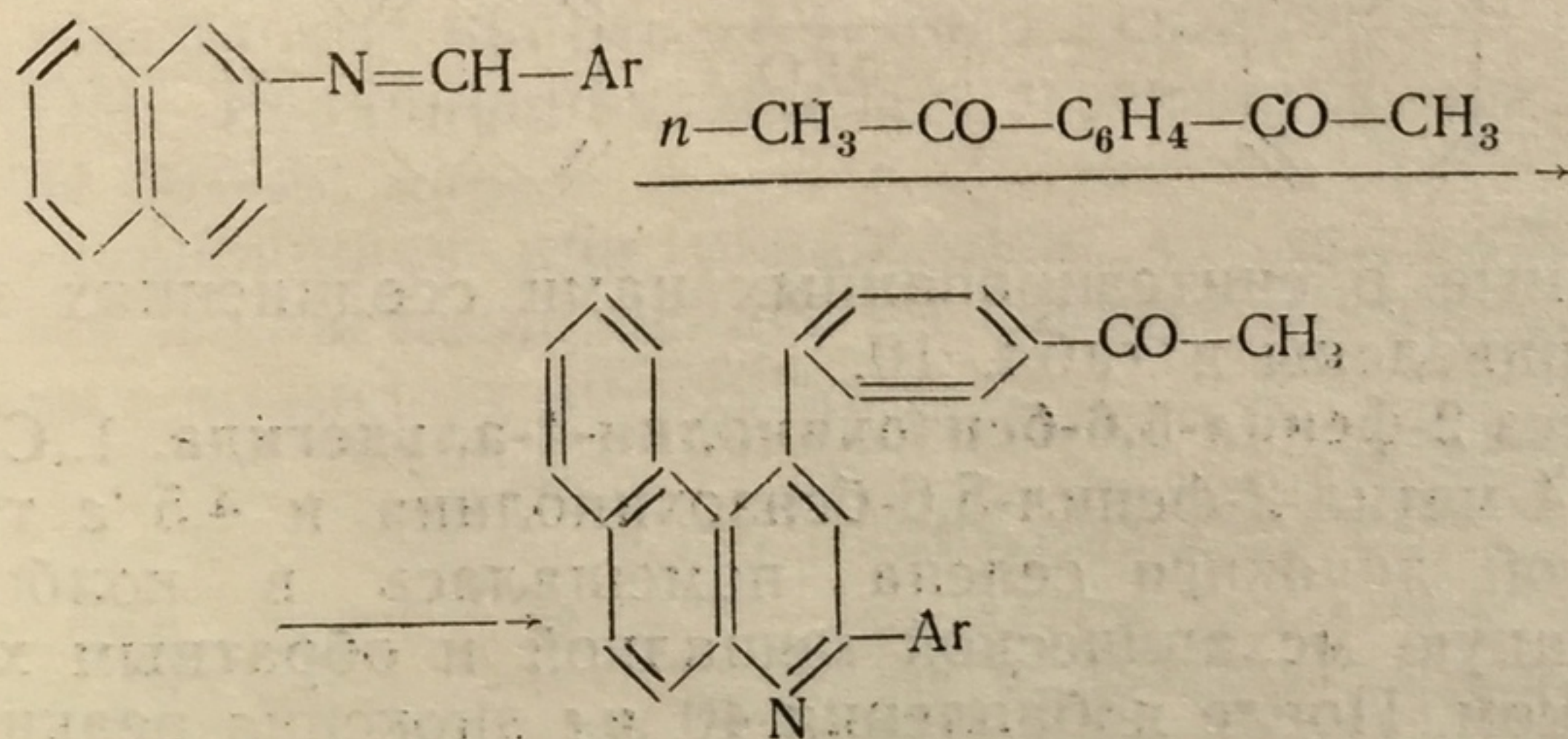


Подобно ароматическим альдегидам, синтезированные альдегиды 5,6-бензохинолинового ряда в спиртовом растворе щелочи легко конденсируются с метиларилкетонами, образуя соответствующие халконы



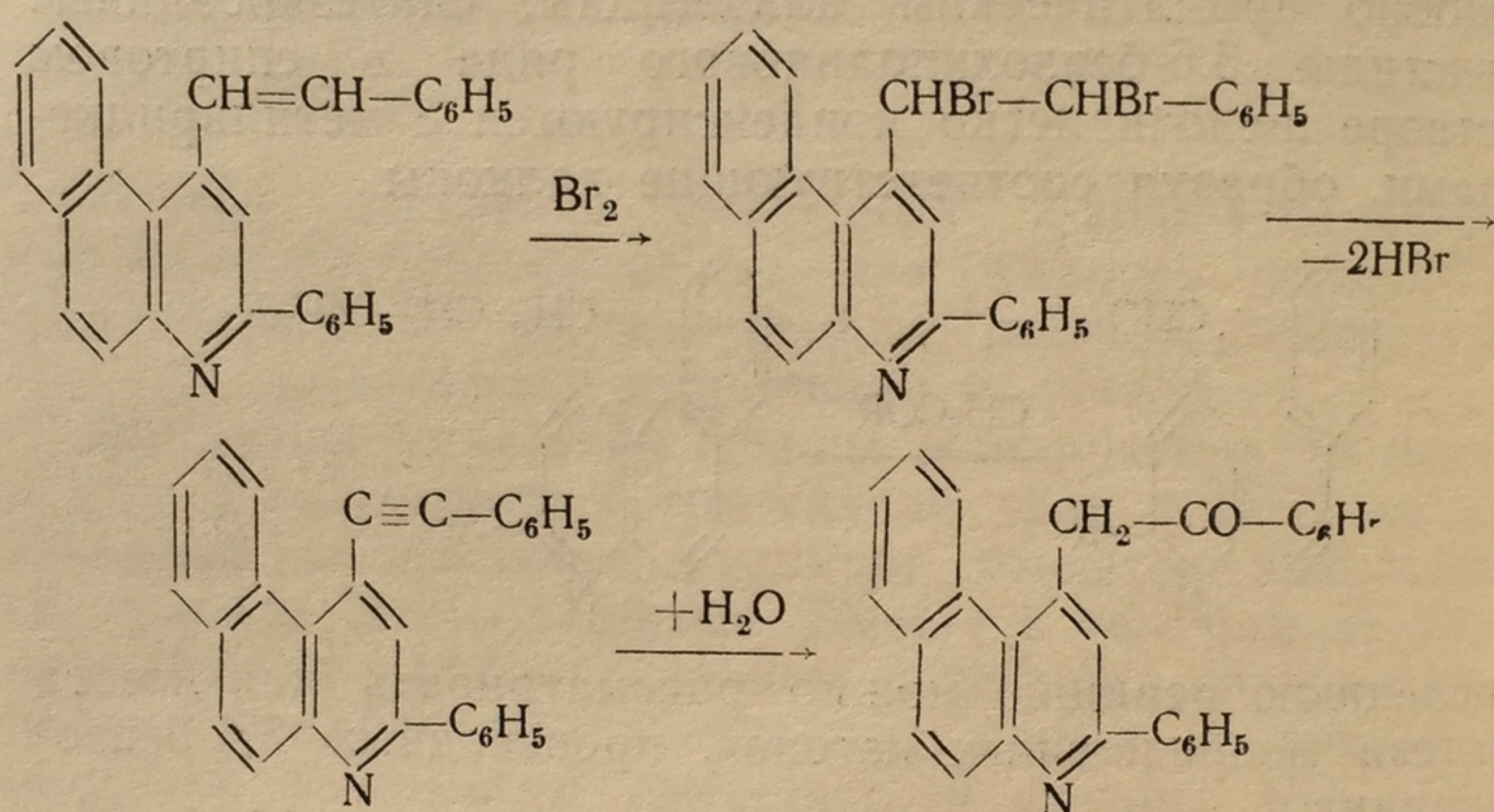
Последнюю реакцию можно рассматривать как метод синтеза неопредельных кетонов, производных 5,6-бензохинолина.

Одновременно был разработан одностадийный синтез кетонов 5,6-бензохинолинового ряда. Установлено, что *n*-диацетилбензол в зависимости от условий реакции способен конденсироваться с арилиден-2-нафтиламином в молекулярных отношениях 1:1 и 1:2. В первом случае происходит образование 4-(*n*-ацетилфенил)-2-арилзамещенных 5,6-бензохинолина, в которых ацетильная группа находится в положении 4 бензольного кольца

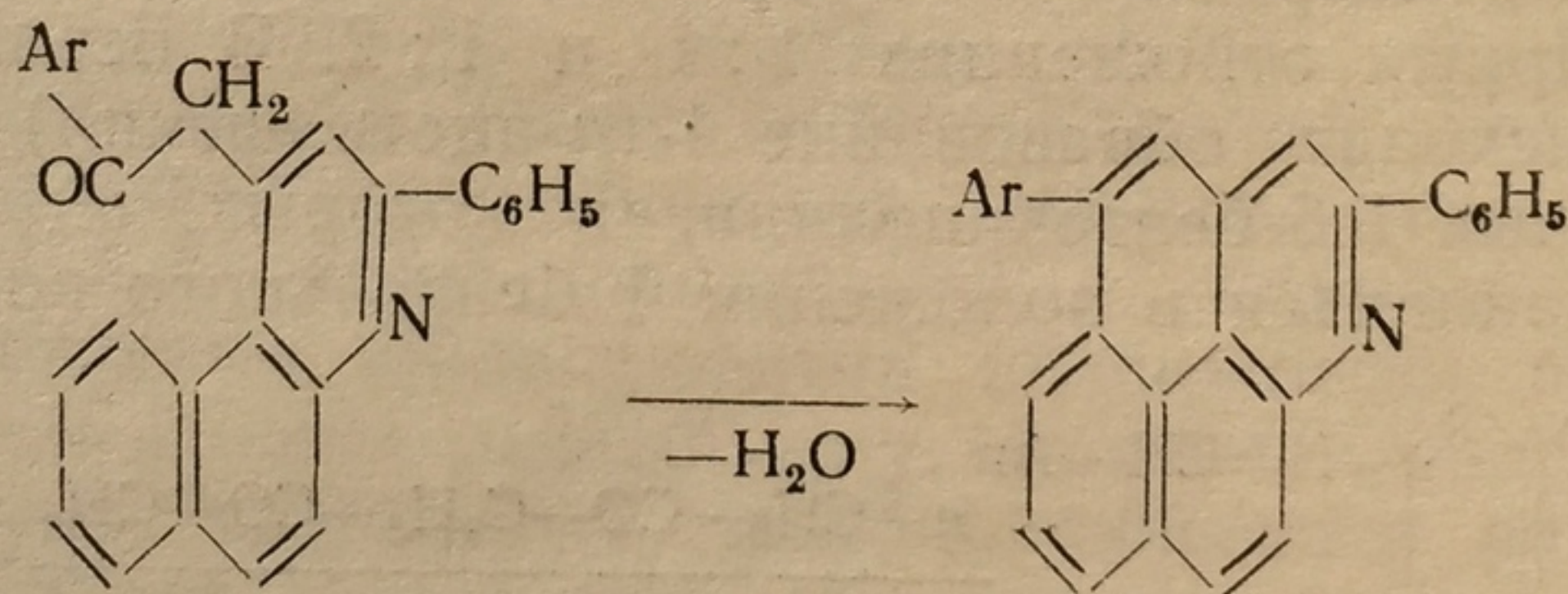


Нам также удалось осуществить синтез кетонов 5,6-бензохинолинового ряда, в которых ацетильная группа занимает другое положение в молекуле, т. е. соединение, являющееся гомологом указанного ранее кетона.

Исходным веществом в этом синтезе явился 2-фенил-4-стирил-5,6-бензохинолин, который первоначально подвергался бромированию, полученное дибромпроизводное с помощью спиртовой щелочи превращается в ацетиленовое соединение, которое после гидратации превратилось в 2-фенил-4-фенацил-5,6-бензохинолин



Здесь уместно отметить, что полученный кетон очень легко циклизуется в новую гетероциклическую систему [238]



Данные о синтезированных нами соединениях этого ряда приведены в табл. 10.

Синтез 2-фенил-5,6-бензохинолин-4-альдегида. 1. Смесь 10,8 г 4-метил-2-фенил-5,6-бензохинолина и 4,5 г тонко растертой двуокиси селена помещалась в колбочку, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником. После добавления 40 мл диоксана реакцион-

ная масса нагрева
ном перемешивани
реакционная масс
удалось пример
теля. Всего получ
турой плавления
ного диоксана полу
температурой плавлени
2. Тонко расте
5,6-бензохинолина
колбочку на 50 мл
бане при температу
ния реакционной м
рая длилась пример
койно, и колбочка
реакционной массе
освобождали от оса
Получено 4,4 г (78%
ния 126°C. После к
альдегид имел темп
Синтез α-4-(2-фе
этана. К спиртовому
хинолин-4-альдегида
1 мл 5%-ного спирт
смесь нагревали при
после охлаждения с
изопропиловый спирт
(64%) продукта с
Синтез халконов
твору 2-фенил-5,6-бе
ловом спирте добав
метиларилкетона, а
нии несколько кап
ра КОН. Реакционн
течение 30—40 мин.
Выделившийся пр
выявился и кристалли
составил примерно 4

ная масса нагревалась на водяной бане при интенсивном перемешивании в течение 5 час. После охлаждения реакционная масса освобождалась от селена, а затем удалялось примерно половинное количество растворителя. Всего получено 6,2 г (55%) альдегида с температурой плавления 124 °С. После кристаллизации из водного диоксана получены светло-желтые кристаллы с температурой плавления 131 °С.

2. Тонко растертая смесь 5,4 г 4-метил-2-фенил-5,6-бензохинолина и 2,2 г двуокиси селена помещалась в колбочку на 50 мл. Колбочка нагревалась на масляной бане при температуре 160 °С. Сразу же после расплавления реакционной массы началась бурная реакция, которая длилась примерно 10 мин, затем она протекала спокойно, и колбочка нагревалась еще 20 мин. К теплой реакционной массе добавляли 30 мл бензола, раствор освобождали от осадка и отгоняли часть растворителя. Получено 4,4 г (78%) продукта с температурой плавления 126 °С. После кристаллизации из водного диоксана альдегид имел температуру плавления 131 °С.

Синтез α -4-(2-фенил-5-бензохинолин)- α -окси- β -нитроэтана. К спиртовому раствору 2,83 г 2-фенил-5,6-бензохинолин-4-альдегида добавляли 0,61 г нитрометана и 1 мл 5%-ного спиртового раствора КОН. Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 30 мин. Полученный после охлаждения осадок кристаллизовался из смеси изопропиловый спирт — бензол (1 : 1). Получено 1,6 г (64%) продукта с температурой плавления 176 °С.

Синтез халконов 5,6-бензохинолинового ряда. К раствору 2-фенил-5,6-бензохинолин-4-альдегида в изопропиловом спирте добавляли эквимолекулярные количества метиларилкетона, а затем постепенно при перемешивании несколько капель 5%-ного спиртового раствора КОН. Реакционная масса нагревалась при 50 °С в течение 30—40 мин.

Выделившийся при охлаждении осадок отфильтровывался и кристаллизовался из спирта. Выход халконов составил примерно 40—70%.

СИНТЕЗ АМИНОВ 5,6-БЕНЗОХИНОЛИНОВОГО РЯДА И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Амины хинолинового ряда и их производные в настоящее время достаточно хорошо изучены. Весьма детально разработаны и методы их синтеза, среди которых основными являются восстановление нитросоединений, замещение галогена или окси-группы на аминогруппу или остаток амина, взаимодействие хинолинов с амидом натрия или калия — реакция Чичибабина.

Интерес к синтезу аминов хинолинового ряда и их производных объясняется тем, что среди них найдены соединения, получившие практическое применение в качестве лекарственных препаратов. Это производные 2- и 4-аминохинолина — плазмоцид, плазмохин, хлорохин и т. п. Среди аминопроизводных хинолина найдены соединения, обладающие антитуберкулезным и антибактериальным действием. Но до настоящего времени аминопроизводные 5,6-бензохинолина изучены недостаточно. В то же время они могли бы быть исходными веществами для синтеза разнообразных и перспективных для практического использования соединений — сульфамидов, ацетиламинов, diaзосоединений и т. д.

Известны способы получения 4-амино-5,6-бензохинолина и 4-амино-2-метил-5,6-бензохинолина аминированием соответствующих 2- и 4-хлорпроизводных 5,6-бензохинолина, так как галоген в положении «два» и «четыре» хинолинового кольца легко реагирует с аммиаком и аминами [213]. Установлено, что 2-аминопроизводные 5,6-бензохинолина могут быть получены при взаимодействии 5,6-бензохинолина с амидом натрия или калия [214], а 4- или 8-амино-5,6-бензохинолины — реакцией

Курциуса из 5,6-бензохинолин-4- или 8-карбоновой кислоты [215]. Но в настоящее время основным методом получения аминопроизводных 5,6-бензохинолина является реакция восстановления соответствующих нитросоединений. Последние получают двумя основными методами: путем нитрования 5,6-бензохинолиновых соединений или циклизацией нитропроизводных арилиден-2-нафтиламина с карбонилсодержащими соединениями.

Нитрование 5,6-бензохинолина впервые было осуществлено Клаусом и Бесселером [216]. Однако строение полученного ими моонитропроизводного установлено не было. Лишь позднее это соединение было определено как 4-нитропроизводное, так как полученный из него амин по реакции Скраупа был превращен в дихинолил, аналогичный соединению, полученному по реакции Скраупа из 1,6-диаминонафталина [217].

Обычно реакция нитрования 5,6-бензохинолина сопровождается образованием динитросоединений, среди которых в преобладающем количестве получен 2,4-динитро-5,6-бензохинолин [218].

Более детальное исследование реакции нитрования [219] позволило установить, что при взаимодействии 5,6-бензохинолина с нитрующей смесью происходит одновременное образование и трех изомеров моонитросоединения: 4'-нитро-5,6-бензохинолина (40,4%), 2'-нитро-5,6-бензохинолина (8,5%) и 1'-нитро-5,6-бензохинолина (12,8%). Аналогичные результаты были получены Бемом [220] при нитровании 5,6-бензохинолина.

Следовательно, в процессе нитрования 5,6-бензохинолина одна или две нитрогруппы вступают в бензольное кольцо, конденсированное с хинолиновой молекулой.

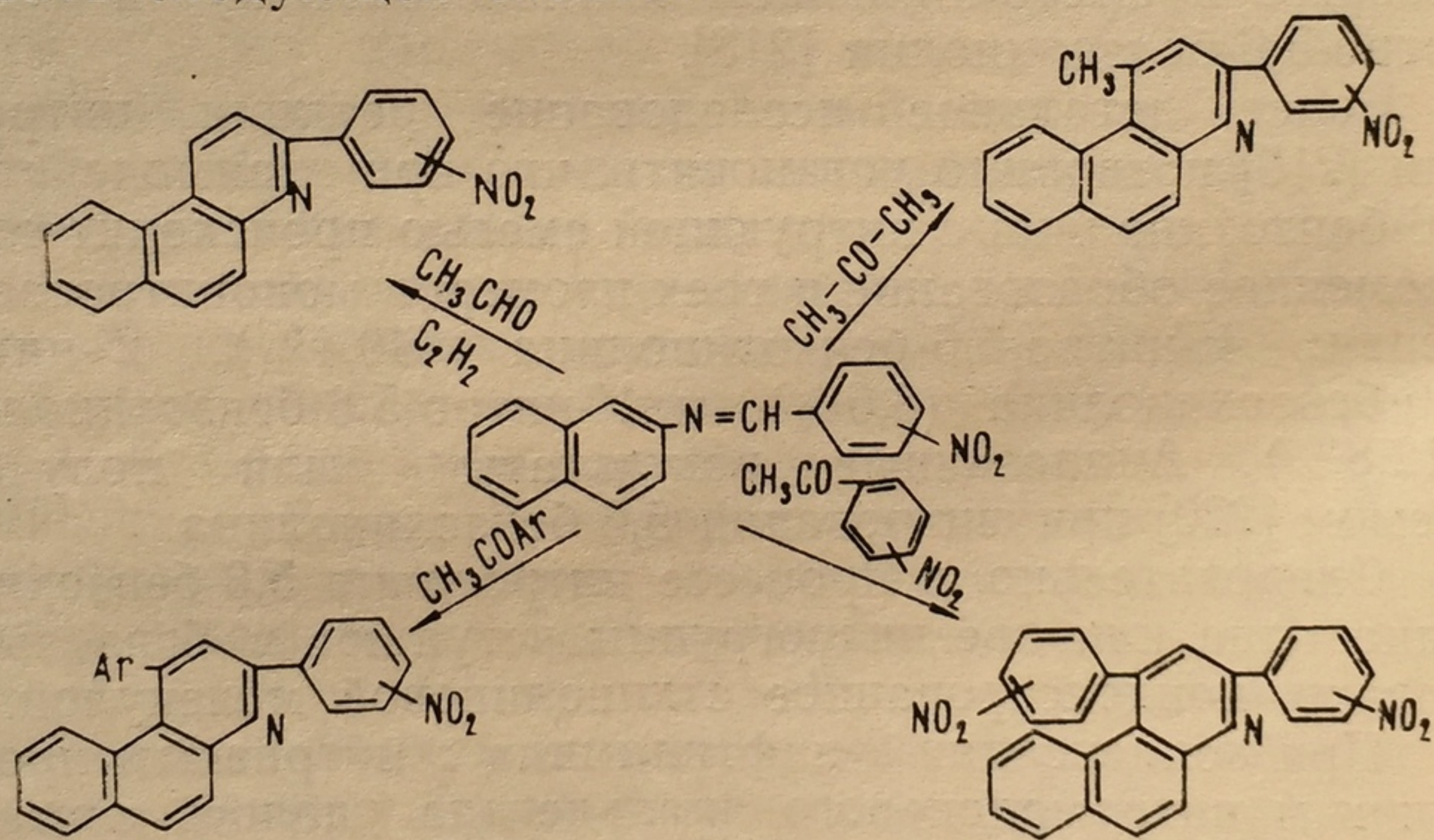
При конденсации 2-нафтиламина с натриевым производным нитромалонового диальдегида удалось синтезировать 3-нитро-5,6-бензохинолин [221], соединение с нитрогруппой в пиридиновом кольце.

Соединения с нитрогруппой в фенильном радикале, который является заместителем водорода в различных положениях хинолинового цикла, обычно получают путем нитрования или циклизации соответствующих нитропроизводных исходных соединений.

Реакция детально изучена для нитрофенилпроизводных хинолина и практически не изучена для фенилпроизводных 5,6-бензохинолина.

В настоящее время основным методом синтеза нитрофенилпроизводных 5,6-бензохинолина является реакция Дебнера. Так, путем циклизации 2-нафтиламина и пировиноградной кислоты с *о*-, *м*-, *п*-нитробензальдегидом были получены соответствующие 2-нитрофенилпроизводные бензоцинхиновой кислоты, после декарбоксилирования которых были выделены соответствующие производные 2-нитрофенил-5,6-бензохинолина. Реакцией Дебнера можно синтезировать и некоторые аминозамещенные фенилпроизводных 5,6-бензохинолина. Так, при конденсации 2-нафтиламина с пировиноградной кислотой и *п*-диметиламинобензальдегидом был получен 2-(*п*-диметиламинофенил)-5,6-бензохинолин.

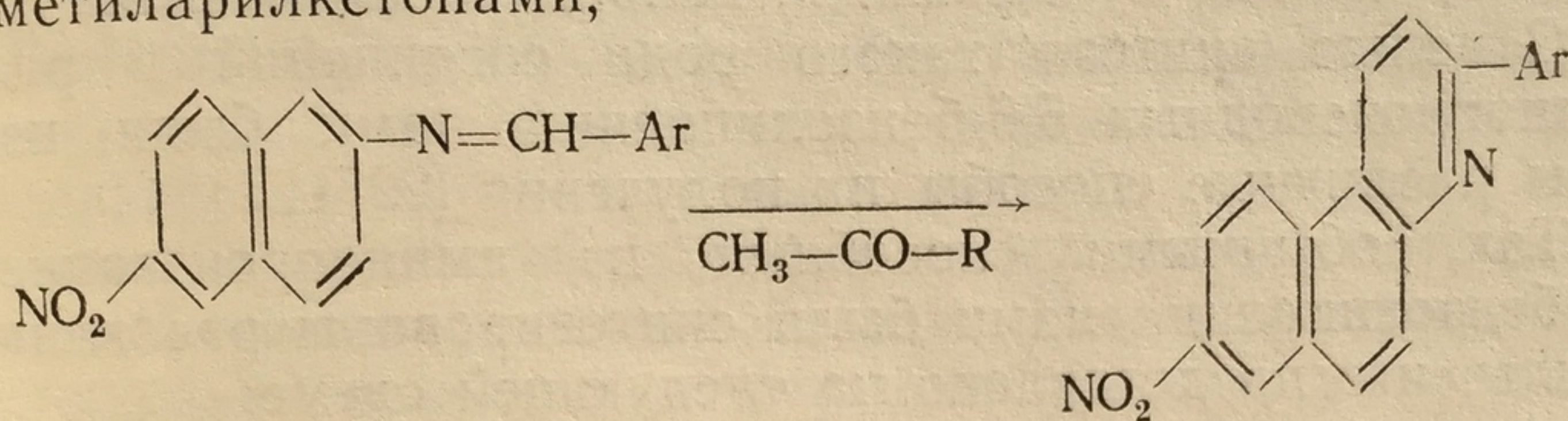
В нашей лаборатории разработано несколько вариантов нового метода синтеза нитрофенилзамещенных 5,6-бензохинолина. Сущность его заключается в конденсации нитроарилиден-2-нафтиламинов с метилкетонами и их производными. Характер этих синтезов можно представить следующей схемой:



Все указанные выше варианты предложенного нами метода позволяют простым и удобным способом осуществить синтез моно- и динитропроизводных арилзамещенных 5,6-бензохинолина в положении «два» и «четыре». Благодаря этому методу нитропроизводные 5,6-бензохинолина стали доступными соединениями.

В последнее время нами разработан новый вариант синтеза нитросоединений, в которых нитрогруппа находится в конденсированном бензольном кольце.

Для этой цели мы синтезировали 6- и 8-нитропроизводные 2-аминонафталина. Из них при конденсации с ароматическими альдегидами получены соответствующие азометины, которые были введены в реакцию с метиларилкетонами,



В результате этих реакций нами были синтезированы 1'-нитро-2,4-диарилпроизводные и 3'-нитро-2,4-диарилпроизводные 5,6-бензохинолина. Этот метод позволяет получать также тринитрозамещенные 5,6-бензохинолина с нитрогруппами в трех различных бензольных ядрах.

В настоящее время предложено много различных методов восстановления нитросоединений в амины, отличающихся между собою характером используемых восстановителей. Выбор восстановителя зависит от химической природы нитросоединения. Согласно литературным данным, для восстановления нитропроизводных хинолина в качестве восстановителей предложены самые различные вещества — железо в соляной или уксусной кислоте, олово или хлорное олово, цинк с хлористым аммонием, гипосульфит натрия, полисульфит аммония, каталитически активированный водород с использованием в качестве катализатора платины, никеля Ренея [222—225].

Для восстановления нитропроизводных 5,6-бензохинолина были использованы водород, хлорид олова и сульфат железа в аммиачной среде.

Как видно из литературного обзора, число синтезированных аминопроизводных 5,6-бензохинолина крайне незначительно.

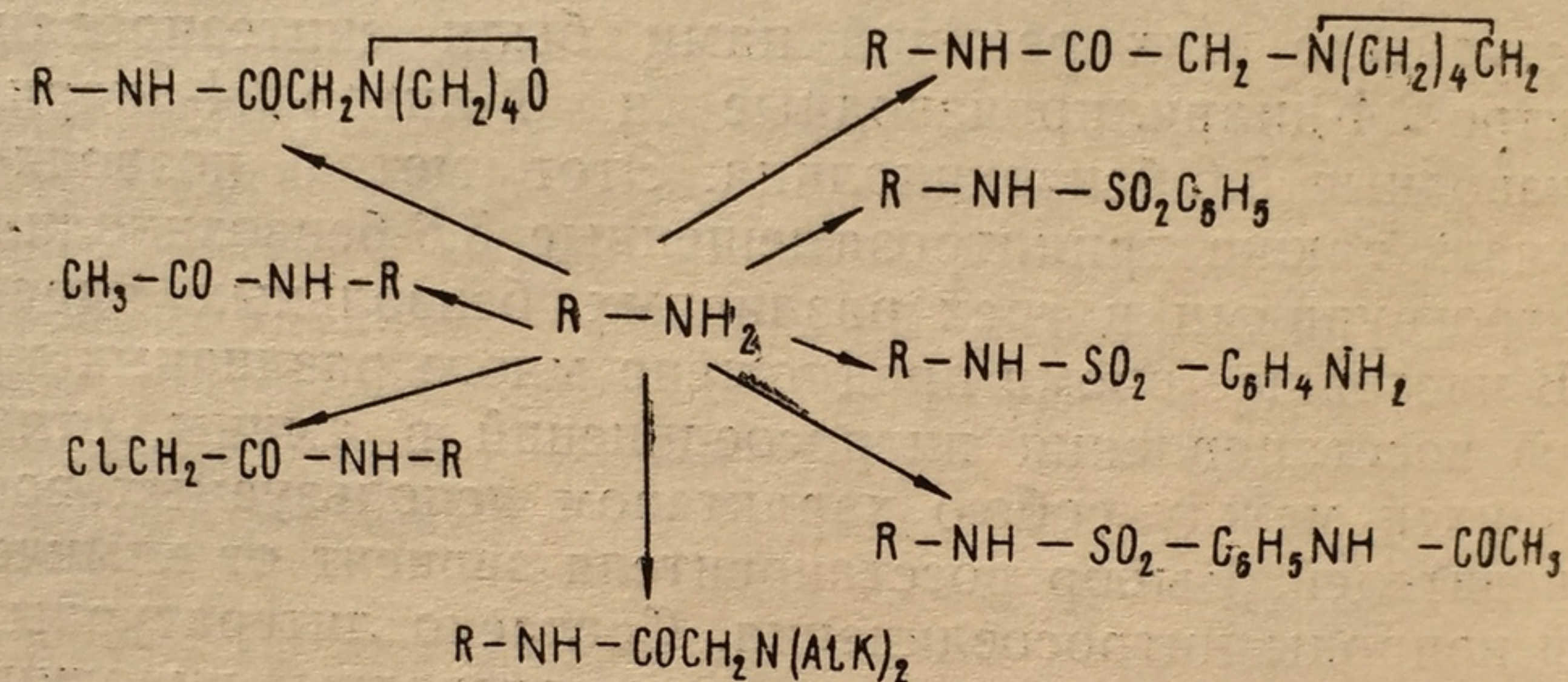
В наших исследованиях [226] были использованы различные восстановители — магний, железо, цинк, олово в кислой среде, гипосульфит натрия, гидразингидрат в присутствии никеля Ренея. Хлористое железо и хлористое олово оказались наиболее удобными. При их использовании удалось получить конечные продукты реакции в наиболее чистом виде и с хорошим выходом. Образование хлорзамещенных продуктов, которые довольно часто получают при восстановлении нитросоединений

хлористым оловом в среде соляной кислоты, нами не наблюдалось.

Как известно, широкое практическое применение получили различные производные аминов — алкилпроизводные, амиды, сульфамиды, галоидамины и т. п.

С целью синтеза такого рода соединений в ряду аминопроизводных 5,6-бензохинолина нами были изучены различные способы их получения [227].

Так, обычными способами из аминопроизводных 5,6-бензохинолина нами были синтезированы различные амиды, что представлено на следующей схеме:

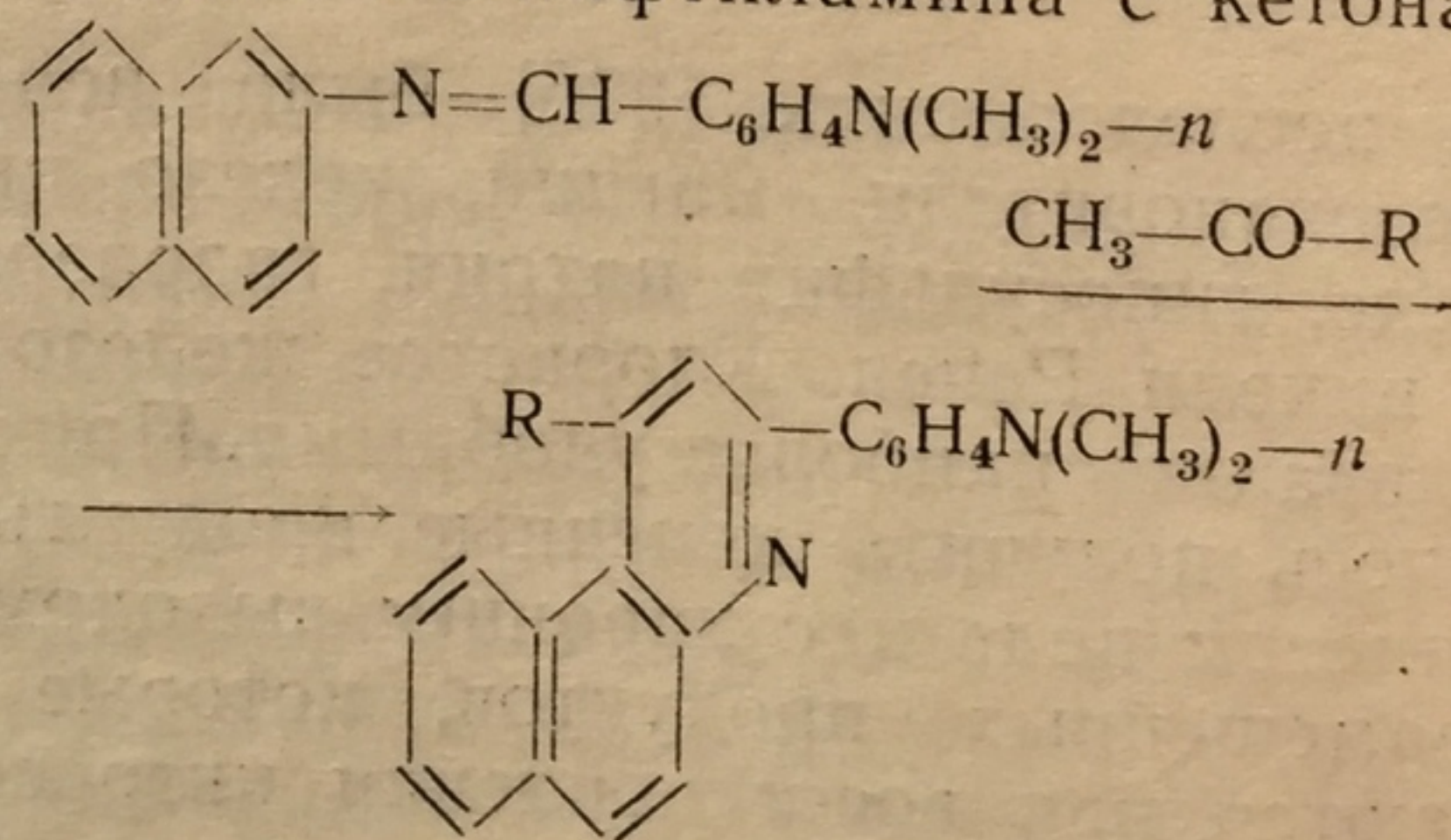


где R — 2-арилпроизводное 5,6-бензохинолина.

Некоторые сульфамидпроизводные были подвергнуты биологическому испытанию и обнаружили заметную антибактериальную активность.

Известными методами из аминокрилпроизводных 5,6-бензохинолина нами были синтезированы разнообразные азокрасители, которые могут быть использованы для окраски полимерных материалов.

В отличие от способа Дебнера синтез *n*-диметиламинофенилпроизводных 5,6-бензохинолина нами был осуществлен в одну стадию путем конденсации *n*-диметиламинобензилиден-2-нафтиламина с кетонами



Таким образом, нами предложены весьма удобные и доступные методы синтеза нитро-, amino- и диметил-аминозамещенных фенилпроизводных 5,6-бензохинолина.

Данные о синтезированных нами соединениях этого ряда приведены в табл. 11.

Синтез 2-(*m*-нитрофенил)-5,6-бензохинолина. Реакционная масса из 15,6 г 2-нафтиламина и 16 г *m*-нитробензальдегида, 9,1 г свежеперегнанного анилина и 5 г сулемы в толуольном растворе насыщалась ацетиленом при нагревании на водяной бане. После прекращения поглощения ацетилена в реакционную массу вводили 180 мл 10%-ного раствора HCl в спирте и нагревали на водяной бане 1 час. После охлаждения отделяли кристаллы солянокислой соли, которые обрабатывали аммиаком.

Выделенное основание кристаллизовали из пиридина при температуре плавления 182—183 °C. Выход 17,6 г (55,5 %).

Синтез 2-(*m*-аминофенил)-5,6-бензохинолина. Смесь 26 г 2-(*m*-нитрофенил)-5,6-бензохинолина, 150 мл концентрированной соляной кислоты, 50 г олова нагревали на водяной бане. К взвеси добавляли спирт до ее загустения. Затем массу нейтрализовали, осадок отделяли, высушивали и обрабатывали ацетоном в аппарате Сокслета. Выделенное основание перекристаллизовывали из пиридина (температура плавления 218—219 °C). Выход 15,2 г (65 %).

Синтез 2-(*m*-бензолсульфамидофенил)-5,6-бензохинолина. К суспензии 1,40 г 2-(*m*-аминофенил)-5,6-бензохинолина в 4 мл сухого пиридина добавляли при помешивании раствор 1 г свежеперегнанного бензолсульфохлорида в 2 мл сухого пиридина. Смесь нагревали 2 час на водяной бане с обратным холодильником. После охлаждения и кристаллизации полученное вещество имело температуру плавления 229—230 °C. Выход 1,8 г.

Синтез 2-(*n*-аминофенил)-4-метил-5,6-бензохинолина. Смесь из 10 г 2-(*n*-нитрофенил)-4-метил-5,6-бензохинолина, 200 мл спирта, 50 г SnCl₂ и 50 мл концентрированной соляной кислоты нагревали на водяной бане 1 час. К охлажденной реакционной массе добавляли концентрированный раствор едкого натра до щелочной реакции. Выделенный осадок нагревали в пиридине 15—20 мин. Получено 5,2 г (57,7 %) амина с $T_{пл}$ 264 °C.

Синтез 2-фенил-4-(*n*-аминофенил)-5,6-бензохинолина. К смеси 25 г 2-фенил-4-(*n*-нитрофенил)-5,6-бензохинолина, 250 мл спирта, 50 мл концентрированной соляной кислоты приливали раствор 25 г SnCl_2 и 125 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь нагревали 40 мин на водяной бане, после охлаждения добавляли лед и медленно при перемешивании добавляли концентрированный раствор едкого натра до щелочной реакции. Выделенный осадок кристаллизовался из толуола. Получено 10 г (43,5%) амина с температурой плавления 188 °С.

Синтез 2-(*n*-аминофенил)-4-фенил-5,6-бензохинолина. К 1 г 2-(*n*-нитрофенил)-4-фенил-5,6-бензохинолина в 10 мл спирта прибавляли раствор 3 г SnCl_2 в 3 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь нагревали на водяной бане в течение 1 час, после охлаждения реакционную массу обрабатывали 40%-ным раствором едкого натрия. Продукт реакции отделяли и кристаллизовали из толуола (температура плавления 192 °С). Выход 49%.

Синтез 2-(*n*-бензолсульфамидофенил)-4-фенил-5,6-бензохинолина. В круглодонную колбу помещали 1 г 2-(*n*-аминофенил)-4-фенил-5,6-бензохинолина и 5 мл сухого пиридина. После растворения вещества при перемешивании вносили эквимолекулярное количество свежеперегнанного бензолсульфохлорида (или другого сульфохлорида). Смесь нагревали на водяной бане 2 час, после охлаждения ее выливали в стакан с ледяной водой, выделившийся продукт кристаллизовали из смеси спирта с бензолом (температура плавления 244 °С). Выход 52%.

Синтез 2-(*n*-хлорацетиламинофенил)-4-фенил-5,6-бензохинолина. 1 г амина (0,0026 г-моль) растворяли в 15—20 мл безводного бензола, прибавляли 0,34 г (0,003 г-моль) хлорацетилхлорида и нагревали на водяной бане 2 час. Продукт реакции отделяли, промывали раствором соды и кристаллизовали из спирта (температура плавления 190 °С). Выход 80%.

Синтез 2-(*n*-диэтиламиноацетиламинофенил)-4-фенил-5,6-бензохинолина. 0,0026 г-моль 2-(*n*-хлорацетиламинофенил)-4-фенил-5,6-бензохинолина и 0,0065 г-моль диэтиламина в 30 мл сухого пиридина кипятили 4—5 час. После обработки раствором соды и удаления растворителя продукт кристаллизовали из спирта (температура плавления 175 °С). Выход 80%.

ИК-П УФ-
5,6-

Электронная и ионизирующая способность
веще время широко и
структуры органических
телам неоценимую по
обычные химические
ными.

До настоящего времени
вания наиболее полно
производных пиридина
что наличие в цикле ге
явлением определенной
щения, поэтому обычно
ния, связанные с внеп
колебаниями групп С-
области в спектрах пир
полосы поглощения, близ
щения соответствующих
Для производных бензол
лено, что главным факт
этих колебаний, является
водорода в цикле и что
основном положении, а
Спектроскопические иссл
электроскопические
его про

ИК- И УФ-СПЕКТРЫ ПРОИЗВОДНЫХ 5,6-БЕНЗОХИНОЛИНА

Электронная и инфракрасная спектроскопия в настоящее время широко используется для изучения сложной структуры органических молекул, оказывая исследователям неоценимую пользу, особенно в тех случаях, где обычные химические методы являются несостоятельными.

До настоящего времени спектроскопические исследования наиболее полно были проведены для изучения производных пиридина и хинолина. Было установлено, что наличие в цикле гетероатома не сопровождается появлением определенной характеристичной полосы поглощения, поэтому обычно анализируют полосы поглощения, связанные с внеплоскостными деформационными колебаниями групп C—N бензольных колец. В этой области в спектрах пиридина и хинолина проявляются полосы поглощения, близкие по частотам полосам поглощения соответствующих гомологов бензола и нафталина. Для производных бензола и нафталина было установлено, что главным фактором, определяющим частоту этих колебаний, является число незамещенных атомов водорода в цикле и что частота полос определяется в основном положением, а не природой заместителя. В производных пиридина и хинолина гетероатом рассматривается как заместитель в кольце.

Спектроскопические исследования производных 5,6-бензохинолина крайне ограничены. Интерпретация данных спектроскопических исследований 5,6-бензохинолина и его производных, выполненная Уайли с сотрудниками, вызывает серьезные возражения.

Изучение ИК-спектров большого числа производных 5,6-бензохинолина, выполненное нами, позволяет более полно представить их спектральные характеристики.

Молекула 2-фенил-5,6-бензохинолина состоит из трех конденсированных ароматических колец, одно из которых пиридиновое, поэтому в ИК-спектрах таких соединений следует прежде всего ожидать полосы поглощения, характерной для ароматической системы

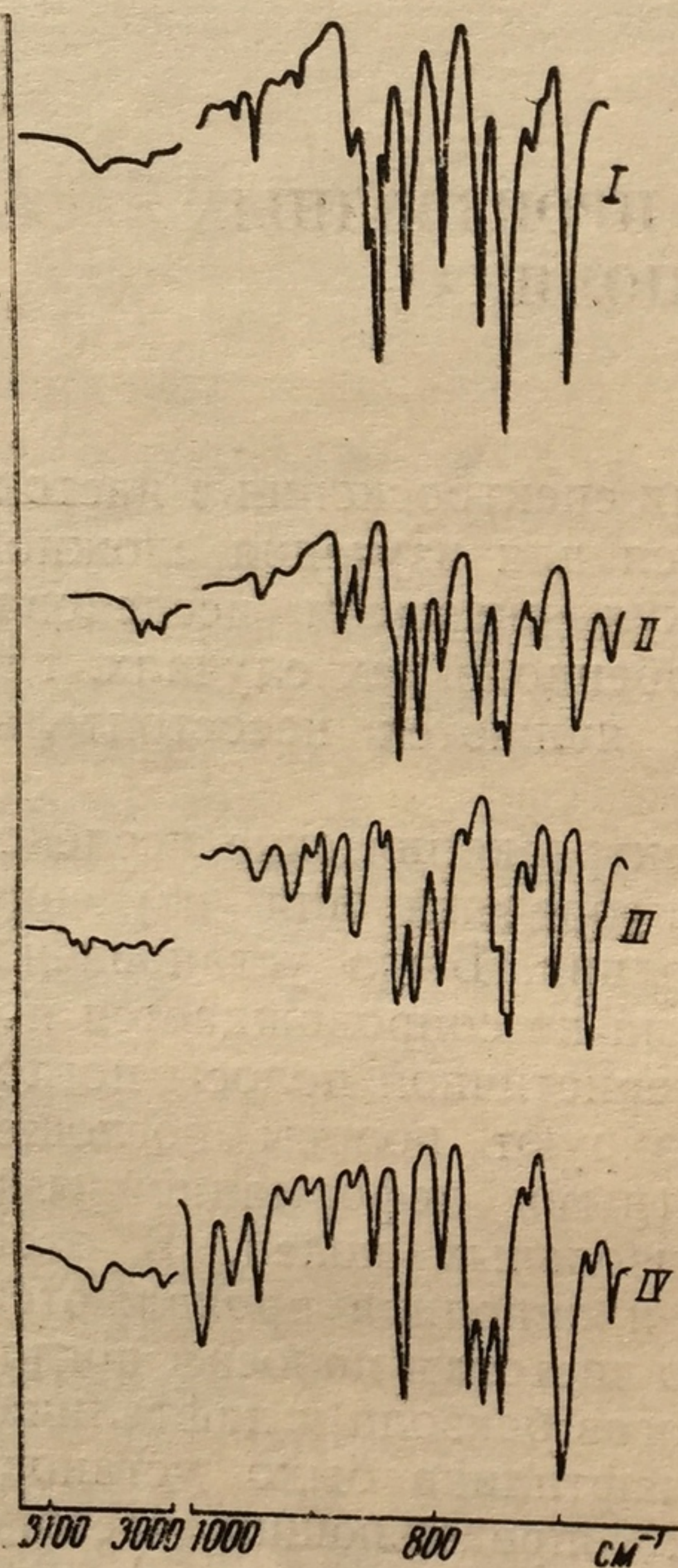
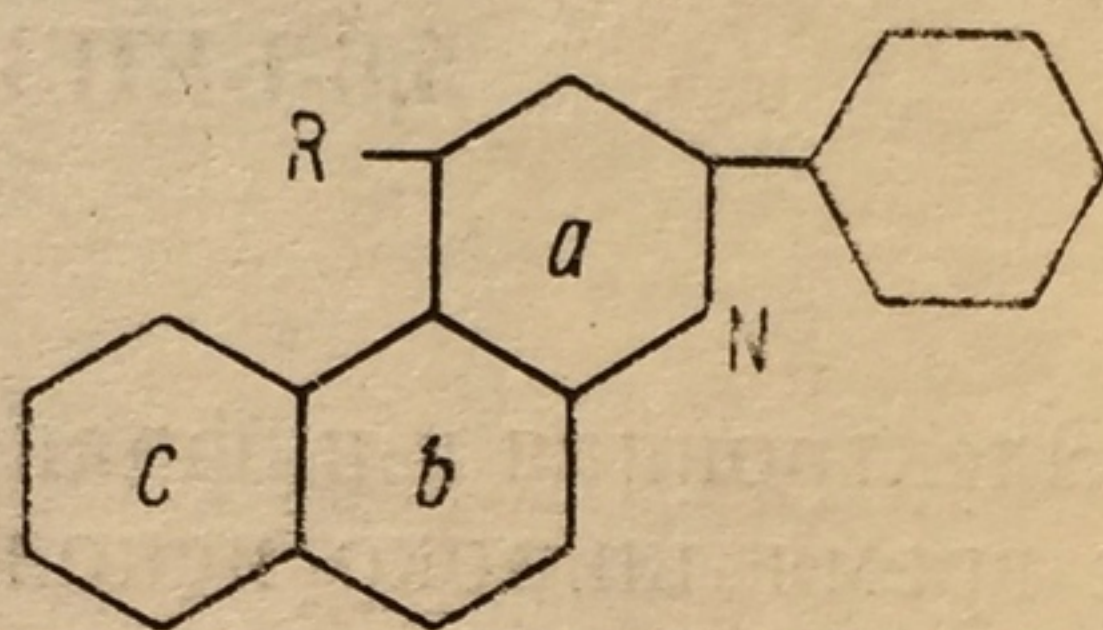


Рис. 1. I — 4-фенил-5,6-бензохинолин; II — 2-фенил-4-толил-5,6-бензохинолин; III — 2-м-нитрофенил-4-толил-5,6-бензохинолин; IV — 2-фенил-4-стирил-5,6-бензохинолин



ИК-спектры 5,6-бензохинолинов хорошо обозначаются в области $900—690\text{ см}^{-1}$, соответствующей внеплоскостным деформационным колебаниям C—H в ароматических соединениях (рис. 1). При установлении корреляций следует полагать, что каждое из колец (a, b, c) представляет самостоятельную колебательную единицу и может рассматриваться как в различной степени замещенный бензол. Известно, что частота полосы внеплоскостных деформационных колебаний бензола определяется типом замещения, т. е. числом смежных атомов водорода, и не зависит от природы заместителя [228].

Кольцо c можно рассматривать как o-дизамещенный бензол. Кольцу должна соответствовать полоса поглощения в области $770—735\text{ см}^{-1}$ [229]. В спектрах 5,6-бен-

зохинолинов присутствует полоса $755\text{--}745\text{ см}^{-1}$ [230—231]. Кольцо *b* можно представить как тетразамещенный бензол, который в области $860\text{--}800\text{ см}^{-1}$ дает полосу поглощения, обусловленную колебаниями двух смежных атомов водорода. Уайли и Найес [231] приписывают кольцу *b* две полосы — сильную, $869\text{--}865\text{ см}^{-1}$, и слабую, $781\text{--}720\text{ см}^{-1}$, и указывают на то, что первая из них устойчива к эффектам замещения. Другие авторы [230] указывают на присутствие единственной сильной полосы при 837 см^{-1} .

Расшифровка частот, обусловленных колебаниями пиридинового кольца, является более трудной из-за недостатка информации по ИК-спектрам этих соединений. Кольцо *a* представляет собой дизамещенный пиридин в 5,6-бензохинолине и тетразамещенный пиридин в 2,4-производных 5,6-бензохинолина. Дизамещенный пиридин поглощает при $790\text{--}760\text{ см}^{-1}$ и 840 см^{-1} [224]. В спектре 5,6-бензохинолина пиридиновому кольцу соответствуют полосы при 840 см^{-1} и плечо $760\text{--}745\text{ см}^{-1}$. В 2,4-производных 5,6-бензохинолина кольцу *a* должна соответствовать полоса поглощения при 870 см^{-1} (один изолированный атом водорода). Полосы поглощения при 695 и 770 см^{-1} следует отнести за счет колебаний C—H в фенильном заместителе [230—234].

При сравнении фенантрена и его структурного аналога 5,6-бензохинолина Уайли и Найес установили, что их спектры обладают качественным сходством. При распространении корреляций, получаемых для фенантрена, на 5,6-бензохинолин оказывается, что полосы внеплоскостных деформационных колебаний C—H смещаются в сторону больших частот.

Подтверждение бензохинолиновой структуры как структуры ароматического типа можно получить и при исследовании области валентных колебаний C—H . В спектрах 2,4-производных 5,6-бензохинолина имеются полосы поглощения в области 3050 см^{-1} . Однако область валентных колебаний C=C связей ($1580\text{--}1549\text{ см}^{-1}$) не может служить для идентификации этого класса соединений (см. рис. 1).

Метод инфракрасной спектроскопии был использован нами для изучения механизма синтеза производных бензохинолина и, например, для доказательства циклизации β -нафтиламинокетонов в производные 5,6-бензохиноли-

на. Так, в инфракрасном спектре β -(2-нафтиламино)- β -фенилпропиофенона найдены полосы поглощения 1670 см^{-1} , характеристичные для валентных колебаний карбонильной группы (—CO—), и 3340 см^{-1} , характеристичные для валентных колебаний группы (—NH—). В продуктах конденсации этого соединения обе полосы поглощения отсутствуют, что рассматривается нами как свидетельство циклизации этого соединения в производ-

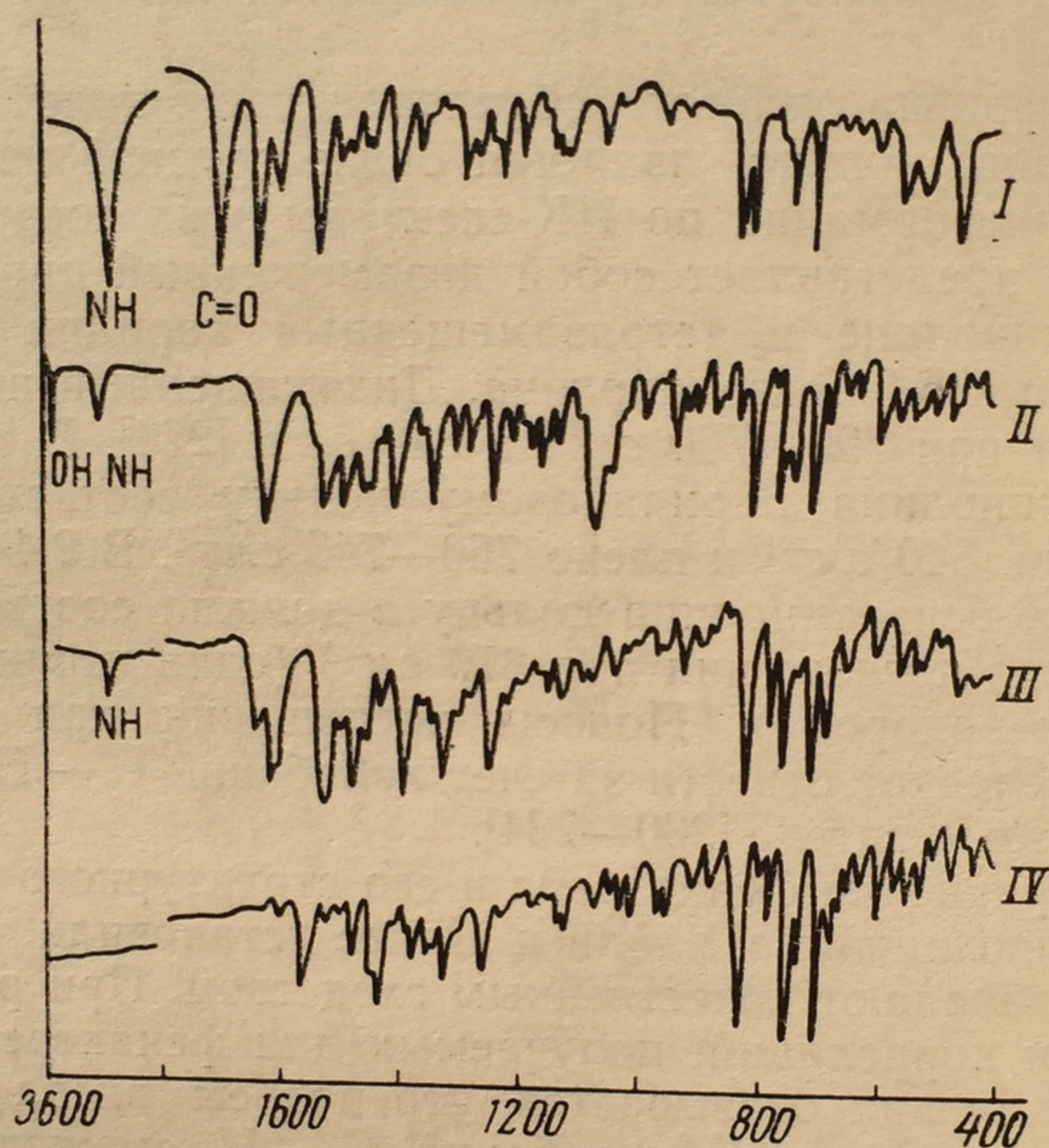


Рис. 2. I — аминокетон; II — тетрагидропроизводные 5,6-бензохинолина (третичный спирт); III — дигидропроизводное 5,6-бензохинолина; IV — 2-фенил-3,4-циклогексенил-5,6-бензохинолин

ные 5,6-бензохинолина (рис. 2). Это положение было подтверждено нами и химическими методами.

ИК-спектроскопия была применена для изучения механизма синтеза производных 5,6-бензохинолина из бензилиден-2-нафтиламина и циклических кетонов. В качестве промежуточных продуктов образуются аминокетоксипроизводное тетрагидро-5,6-бензохинолина (третичный спирт) и дигидропроизводное 5,6-бензохинолина. Эти соединения содержат группы (NH , C=O , OH),

легко определяемые в ИК-спектрах по характеристичным полосам поглощения (см. рис. 2).

5,6-бензохинолины не содержат структурных элементов, которые бы обнаруживались в ИК-спектре по характеристическим частотам поглощения, и их строение определяется при изучении области колебаний простых связей $C-H$.

Хорошим дополнением к ИК-спектрам являются УФ-спектры.

Спектр 5,6-бензохинолина аналогичен спектру фенантрена и состоит из двух полос, коротковолновой и длинноволновой. Замена группы $(=CH-)$ на $(=N-)$ незначительно влияет на положение полос поглощения, хотя вызывает некоторое увеличение интенсивности и сглаживание тонкой структуры [235]. Не вносит изменения в спектр и поглощение, связанное с $n=\pi^*$ переходом неподеленных электронов атома азота. Длинноволновая полоса 5,6-бензохинолина имеет колебательную структуру.

Благодаря наличию этой полосы и характеристичности общего вида спектра можно установить факт образования бензохинолинового ядра при синтезе производных 5,6-бензохинолина. Промежуточные продукты реакции не имеют непрерывной цепи сопряжения, и поэтому их спектр почти не отличается от спектров β -нафтиламиннокетонов.

В работах Карра [237] приводятся спектры 5,6-бензохинолина и некоторых его производных. Но в литературе отсутствуют данные об изучении спектров арильных производных 5,6-бензохинолина, поэтому на них следует остановиться подробно.

Так как производные 5,6-бензохинолина имеют УФ-спектры, характерные по форме, числу и положению максимумов поглощения, то имеется возможность с успехом применять электронные спектры поглощения для идентификации соединений этого типа.

Молекулы 2-арил- и 2,4-диарилзамещенных 5,6-бензохинолина представляют собой химические системы с большим числом сопряженных π -связей, поэтому характер поглощения в значительной мере должен определяться степенью сопряжения [236].

Так, например, длинноволновый максимум 4-фенил-5,6-бензохинолина (351 нм) (рис. 3) батохромно смещен

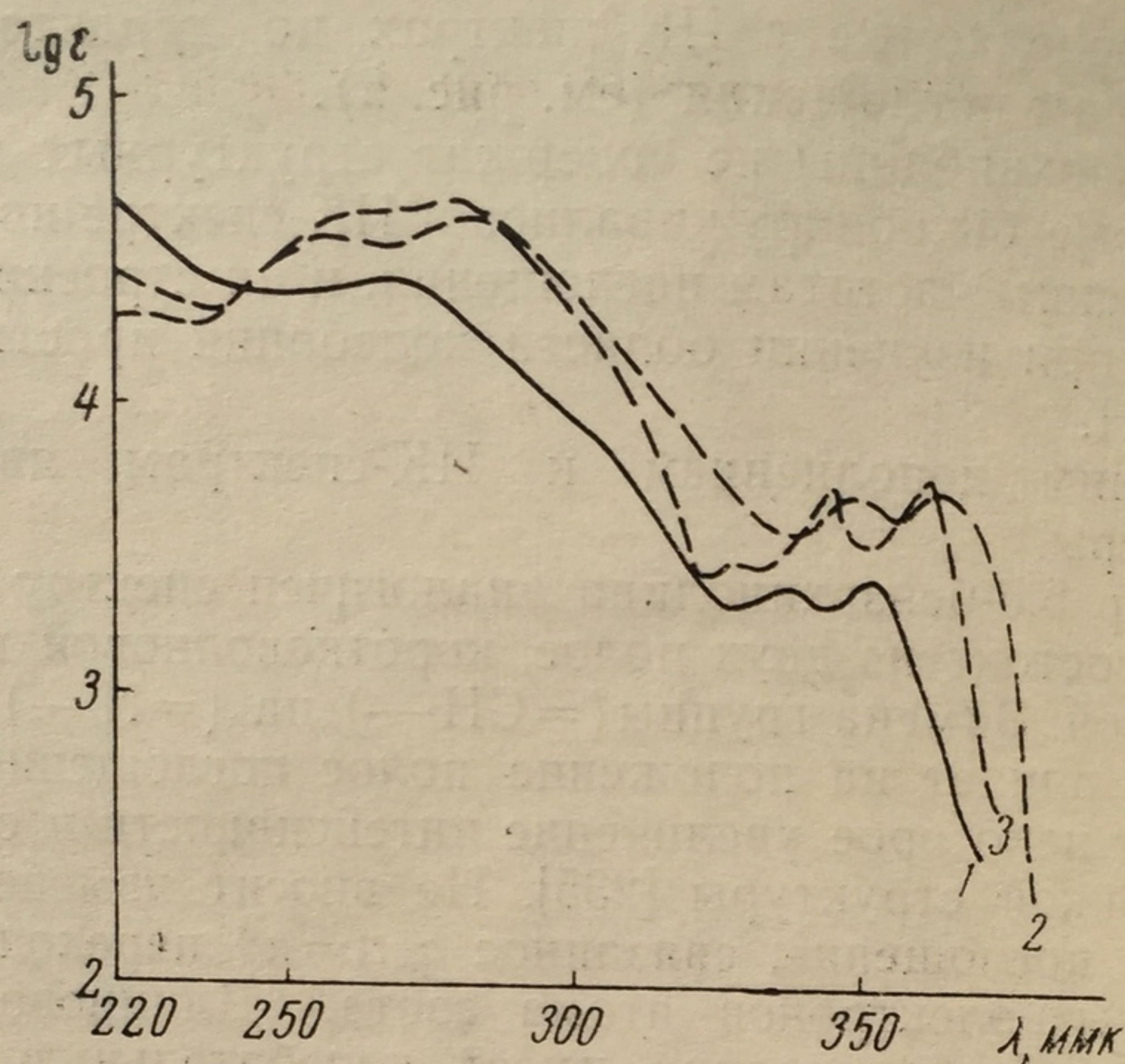


Рис. 3. 1 — 4-фенил-5,6-бензохинолин; 2 — 2,4-дифенил-5,6-бензохинолин; 3 — 2-фенил-4-метил-5,6-бензохинолин

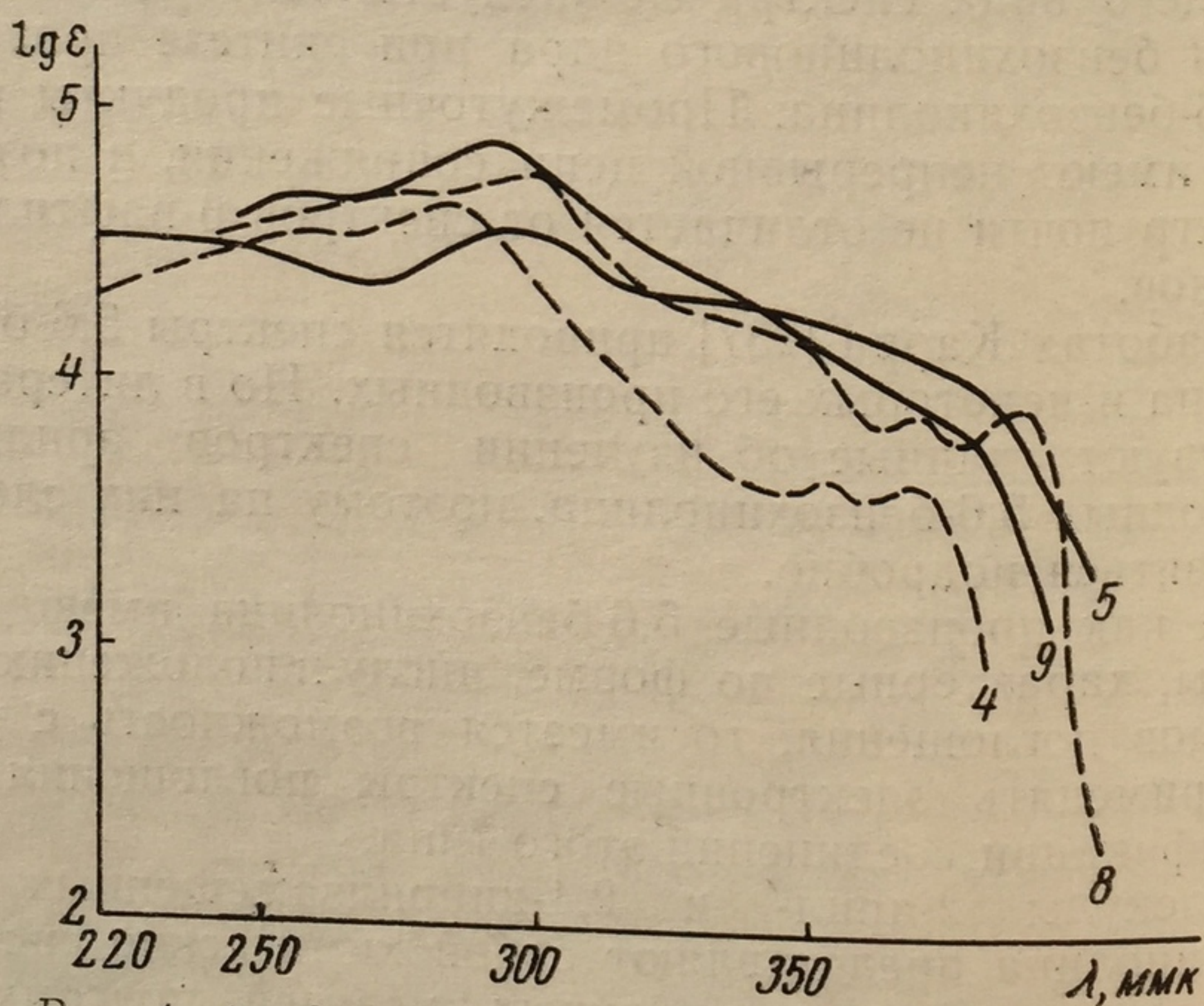


Рис. 4. 4 — 2-м-нитрофенил-4-фенил-5,6-бензохинолин; 5 — 2-п-нитрофенил-4-фенил-5,6-бензохинолин; 8 — 2-фенил-4-стирил-5,6-бензохинолин; 9 — 2-фенил-4-фенил-ацетиленил-5,6-бензохинолин

на 6 нм по сравнению с максимумом 5,6-бензохинолина (345 нм) [237]; максимум 2-фенил-4-метил-5,6-бензохинолина (см. рис. 3) наблюдается при 360 нм; 2,4-дифенил-5,6-бензохинолин — при 364 нм (см. рис. 3).

При введении в 4-е положение молекулы бензохинолина стирильного радикала характер УФ поглощения изменяется. В стирильных производных 5,6-бензохинолина (рис. 4), кроме батохромного сдвига за счет увеличения цепи конъюгации, наблюдается сглаживание общей картины спектра [230]. Это связано с тем, что экзоциклическая двойная связь стирильной группы дает интенсивную К-полосу (330 нм, $E \approx 19000$), маскирующую длинноволновую полосу бензохинолинового ядра [239].

При замене стирильного радикала на фенилацетиленовый (см. рис. 4) также существует эта К-полоса, но в результате большего батохромного смещения длинноволновой полосы поглощения бензохинолинового ядра (384 нм) последняя не маскируется К-полосой тройной связи.

Положение максимума изменяется также под влиянием заместителей, проявляющих эффекты сопряжения.

Электронодонорные группы (OH , OCH_3 , OC_2H_5), введенные в *n*-положение фенильного радикала, повышают электронную плотность ароматического ядра и усиливают его сопряжение с остальной частью молекулы. Этим объясняется смещение максимума поглощения (до 369 нм) в сторону больших длин волн и проявление заметного гиперхромного эффекта у подобных соединений [235].

Электрофильные заместители в *n*-положении, наоборот, уменьшают плотность на фенильном радикале, укорачивая цепь конъюгации, и вызывают гипсохромный сдвиг (см. рис. 4). Индуктивное влияние заместителей мало сказывается на спектральной картине поглощения. Это особенно хорошо подтверждается тем, что заместители ($-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$), введенные в мета-положение, не вызывают изменений, а группа ($-\text{NO}_2$) в мета-положении производит незначительный сдвиг максимума поглощения (на 2—4 нм) (см. рис. 3, 4).

Как известно, максимальное сопряжение наблюдается в случае копланарного строения молекулы. Так, у соединения 2-(*o*-оксиарил)-5,6-бензохинолин максимум поглощения имеет наибольшую длину волны (371 нм).

Такое сильное влияние окси-группы в орто-положении, несомненно, подтверждает наличие в этих соединениях прочной внутримолекулярной водородной связи (с атомом азота), так как ее образование закрепляет копланарность молекулы, тем самым увеличивая эффект сопряжения.

Таким образом, в рассмотренных нами примерах электронные спектры производных 5,6-бензохинолина являются пригодными для идентификации соединений этого класса.

ПУТИ ПРА
ПРОИЗВО

Наряду с разви
производных одно
практического прим
Вначале основн
применение в медиц
вали физиологическ
водных 5,6-бензохино
и лягушках. Наряду
ным действием иссле
значительную токсичн
системы. Паталого-ан
что у животных наблю
ганов, а у лягушек —
Токсическое действие
шается в ряду: 5,6-
аминопроизводное 5,6-б
Значительную физио
от гидрированные прои
1,2,3,4-тетрагидро-5,6-бе
октагидро-5,6-бе
личес

ПУТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 5,6-БЕНЗОХИНОЛИНА

Наряду с развитием химии 5,6-бензохинолина и его производных одновременно изучались и возможности их практического применения.

Вначале основное внимание было обращено на их применение в медицине. Киндт и Фоллмер [240] исследовали физиологическое действие amino- и нитропроизводных 5,6-бензохинолина на кроликах, морских свинках и лягушках. Наряду с жаропонижающим и бактерицидным действием исследованные соединения обнаружили значительную токсичность, вызывая паралич нервной системы. Патолого-анатомические исследования показали, что у животных наблюдаются изменения внутренних органов, а у лягушек — и жировая инфильтрация печени. Токсическое действие исследованных соединений уменьшается в ряду: 5,6-бензохинолин, нитропроизводное, аминопроизводное 5,6-бензохинолина.

Значительную физиологическую активность проявляют гидрированные производные 5,6-бензохинолина. Так, 1,2,3,4-тетрагидро-5,6-бензохинолин и его производные и октагидро-5,6-бензохинолин обладают большей физиологической активностью по сравнению с негидрированными аналогами [241—242].

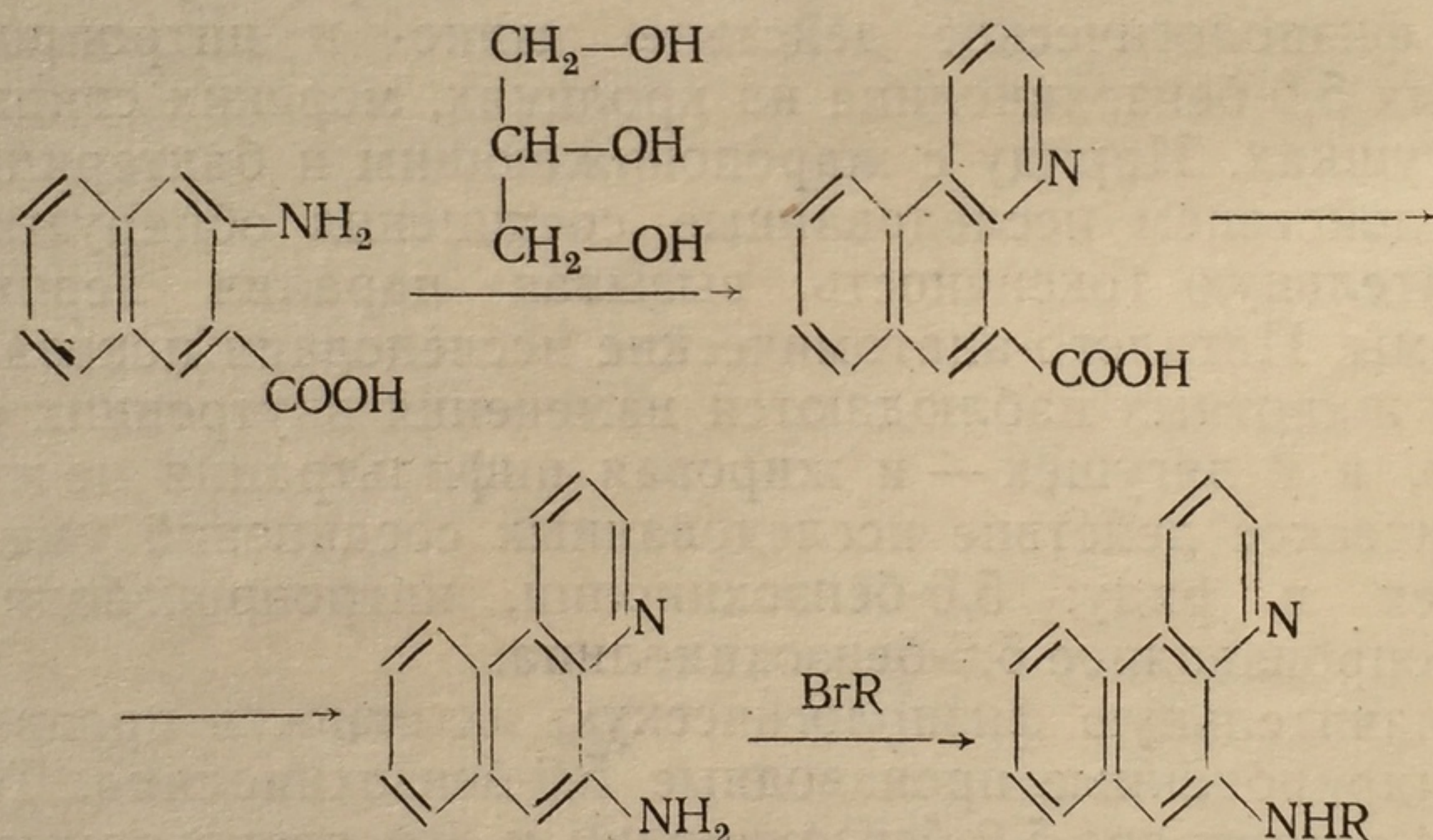
Установлено, что 2-фенил-5,6-бензохинолин-4-карбоновая кислота, так называемый диапурин, и некоторые ее производные по своей физиологической активности напоминают цинхониновую кислоту по ее способности содействовать выделению мочевой кислоты из организма.

В работе Альберта с сотрудниками [243] установлено, что алкил- и аминопроизводные 5,6-бензохинолина обла-

дают антибактериальной активностью, значительно превосходящей активность аналогичных производных хинолина.

В работе Риза [244] было найдено, что N-окиси 2-окси-4-метил-5,6-бензохинолина и 2-меркапто-4-метил-5,6-бензохинолина являются соединениями с сильным антибактериальным действием.

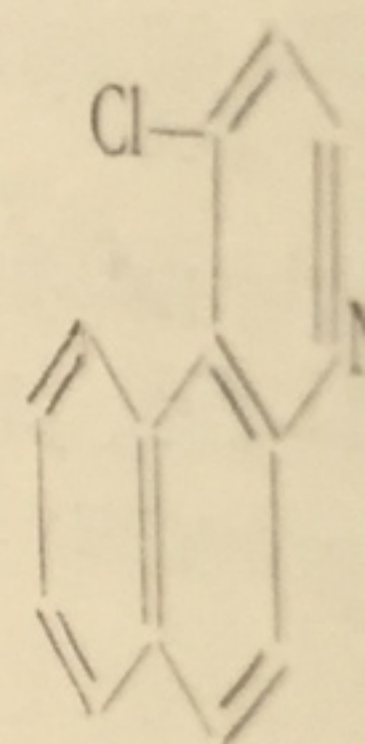
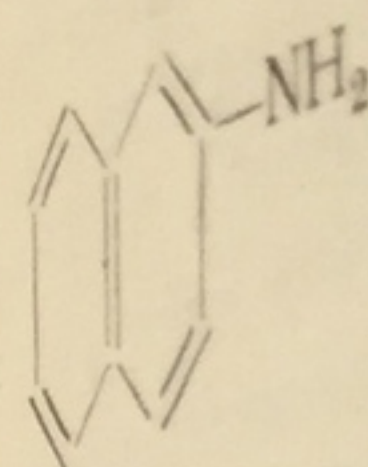
Интересные исследования в области синтеза новых производных 5,6-бензохинолина, являющихся химическими аналогами антималярийных препаратов, соединений хинолинового ряда, были выполнены Гамильтоном с сотрудниками [245]. При конденсации 2-амино-3-нафтойной кислоты с глицерином по Скраупу ими была синтезирована 5,6-бензохинолин-8-карбоновая кислота. По реакции Курциуса она превращалась в 8-амино-5,6-бензохинолин. Последний вводился в реакцию с β -диэтиламиноэтилбромидом и с 2-бромпиридином, при этом были получены соответствующие производные 8-амино-5,6-бензохинолина



Последнее соединение можно рассматривать как химический аналог 8-аминопроизводных хинолина, среди которых, как известно, имеются препараты антималярийного действия, такие, как плазмохин, плазмоцид и др.

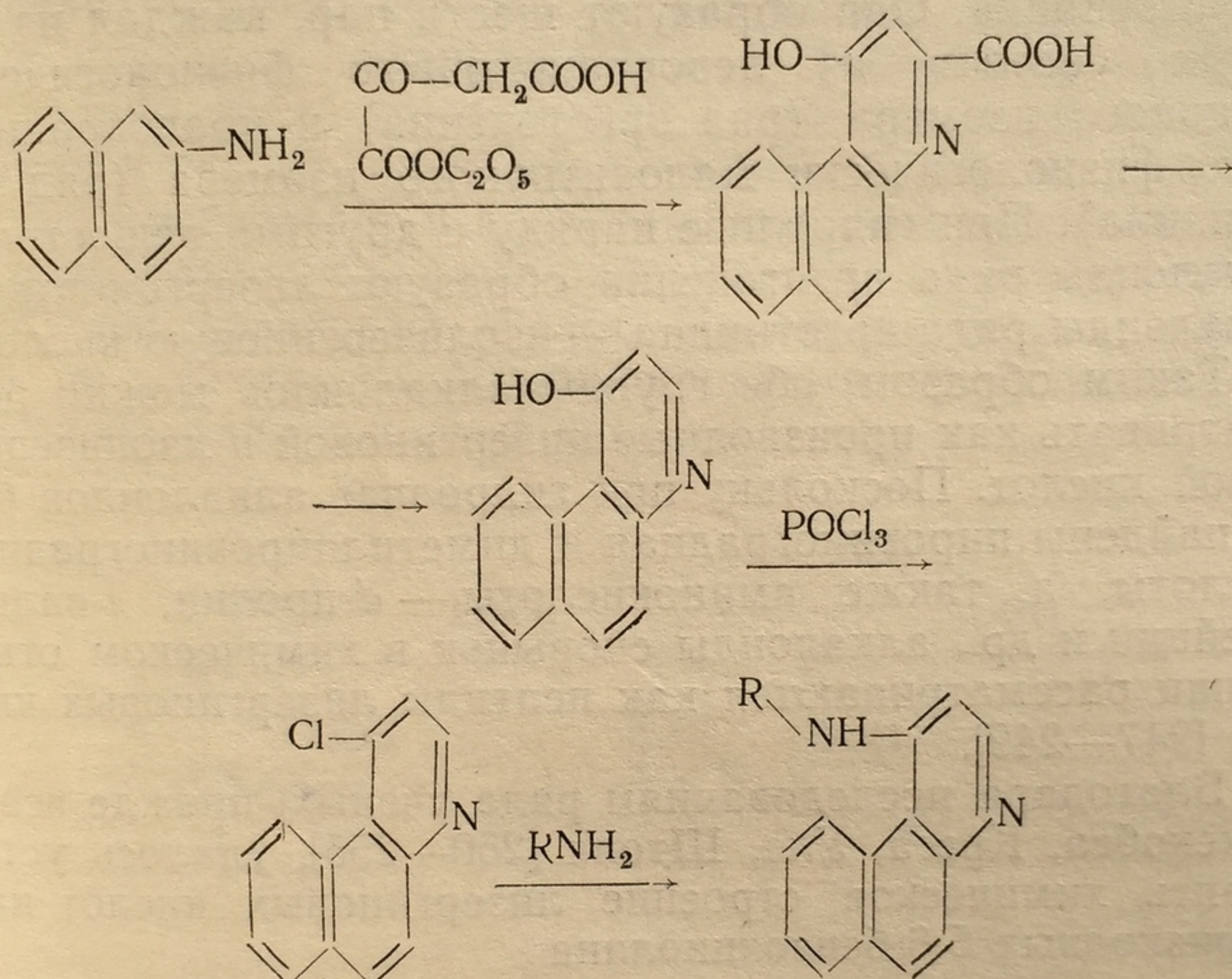
Эти же авторы [246] из 5,6-бензохинолин-4-карбоновой кислоты синтезировали 4-амино-5,6-бензохинолин и его производные. В дальнейшем было установлено, что при взаимодействии 2-нафтиламина со щавелево-уксусным эфиром можно получить 4-окси-2-карбоэтокси-5,6-

бензохинолин, который
CO₂ превращался в 4-
него и трихлорокиси
бензохинолин. Известно
хинолинового кольца
аминами удалось при в
4-амино-5,6-бензохино



Эти соединения
4-аминопроизводных
вестно, имеются сое
активностью—хлорхи
дования Гамильтона
теза производных 5,6-
активных препаратов
В последние годы
активных соединений
хинолина значитель
мического строения
В отличие от
весьма редко встре
мента молекул при
спорынья

бензохиолин, который после гидролиза и отщепления CO_2 превращался в 4-окси-5,6-бензохиолин. Из последнего и трихлорокиси фосфора был получен 4-хлор-5,6-бензохиолин. Известно, что хлор в положении «четыре» хиолинового кольца обладает значительной активностью, поэтому при взаимодействии этого соединения с аминами удалось синтезировать ряд производных 4-амино-5,6-бензохиолина



Эти соединения можно рассматривать как аналоги 4-аминопроизводных хиолина, среди которых, как известно, имеются соединения с высокой антималярийной активностью—хлорхин, резохин и др. Тем самым исследования Гамильтона и др. открывают перспективу синтеза производных 5,6-бензохиолина как физиологически активных препаратов определенного действия.

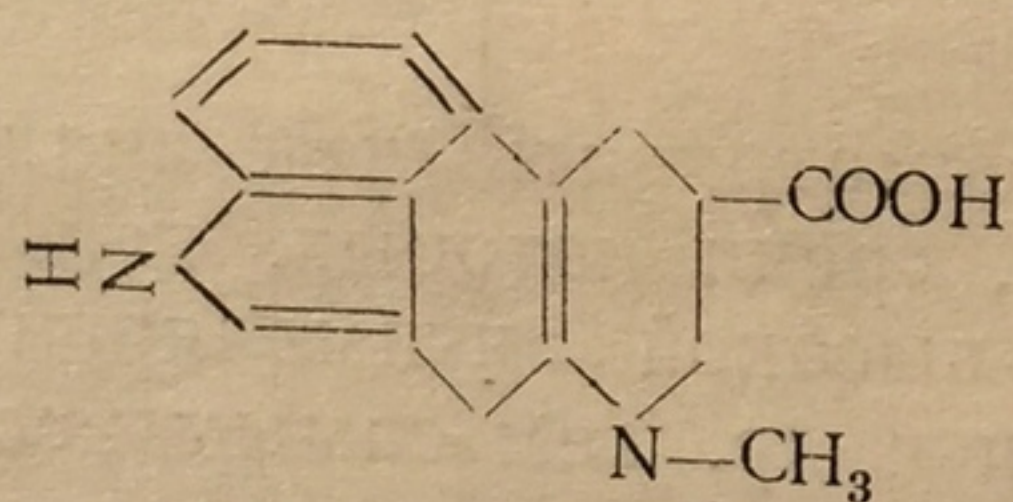
В последние годы интерес к синтезу физиологически активных соединений на основе производных 5,6-бензохиолина значительно усилился в связи с изучением химического строения алкалоидов спорыньи.

В отличие от хиолина 5,6-бензохиолиновое ядро весьма редко встречается в качестве структурного элемента молекул природных соединений. Установлено, что спорынья, представляющая собою мицелию грибка

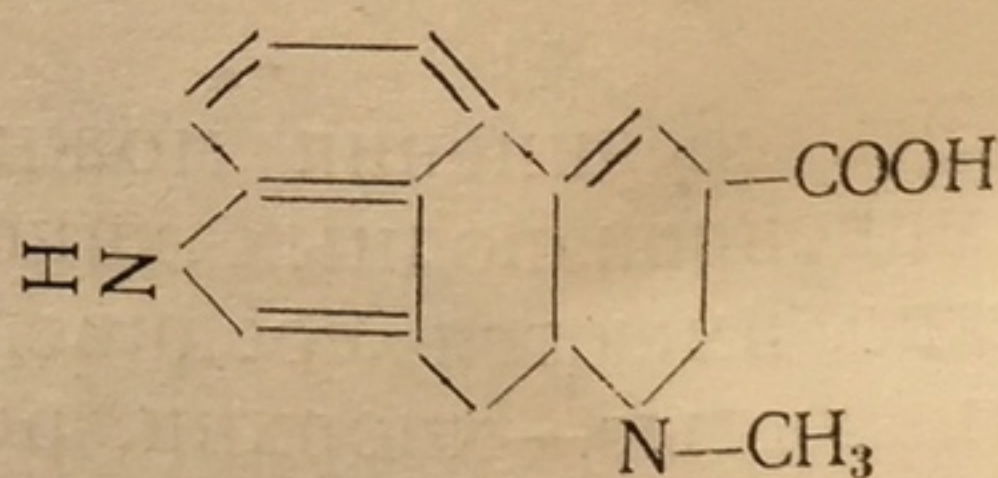
Claviceps purpurea, обладает значительной физиологической активностью, благодаря чему она нашла применение в медицине. Лишь в последние годы после тщательных и многолетних исследований удалось установить, что это свойство спорыньи объясняется наличием в ней большой группы алкалоидов, получивших название эргоалкалоидов. Последние образуют два ряда веществ, а именно: алкалоиды ряда эрготоксина и алкалоиды ряда эрготинина. Они образуют шесть пар, каждая из которых состоит из левовращающего физиологически активного изомера (ряд эрготоксина) и правовращающего физиологически малоактивного изомера (ряд эрготинина). При гидролизе наряду с другими веществами алкалоиды ряда эрготоксина образуют лизергиновую, а алкалоиды ряда эрготинина — изолизергиновую кислоту.

Таким образом, обе группы алкалоидов можно рассматривать как производные лизергиновой и изолизергиновой кислот. Поскольку при гидролизе алкалоидов были найдены пировиноградная и диметилпировиноградная кислоты, а также аминокислоты — *d*-пролин, *l*-валин, *l*-лейцин и др., алкалоиды спорыньи в химическом отношении рассматриваются как пептиды лизергиновых кислот [247—249].

Благодаря исследованиям ряда ученых, прежде всего Джекобса, Крега, Уле, Штоля [250—255], удалось установить химическое строение лизергиновых кислот как производных 5,6-бензохинолина



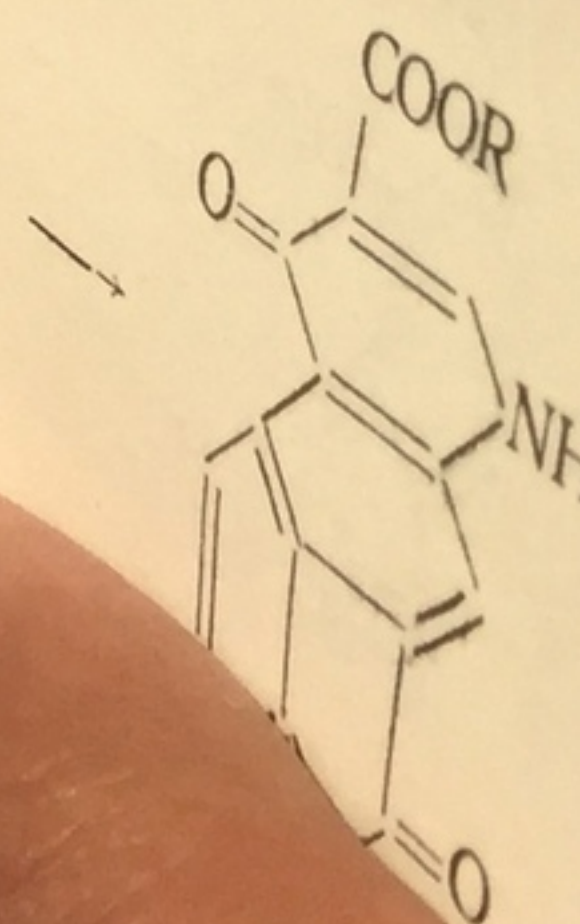
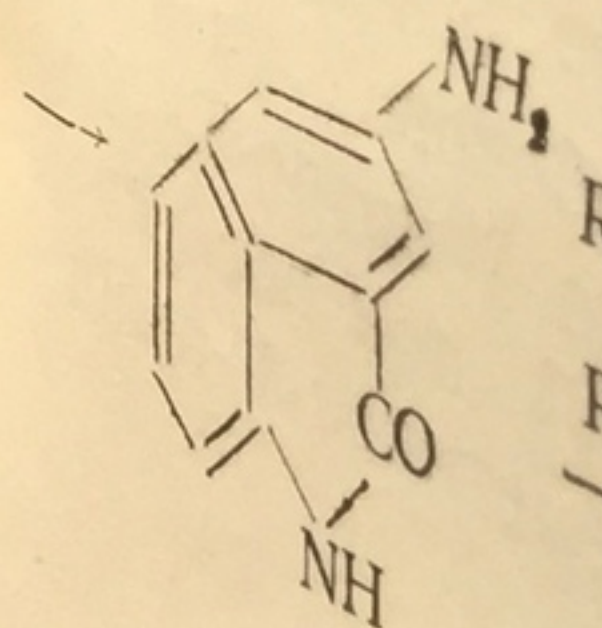
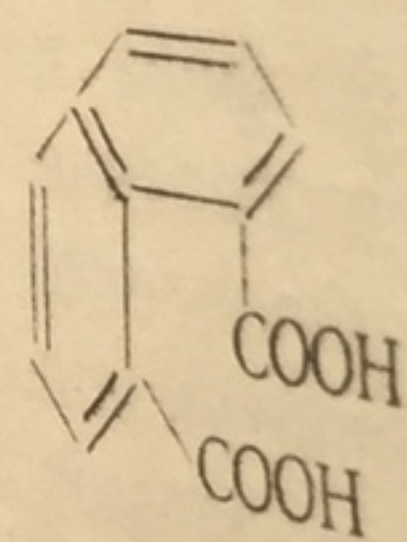
лизергиновая кислота



изолизергиновая кислота

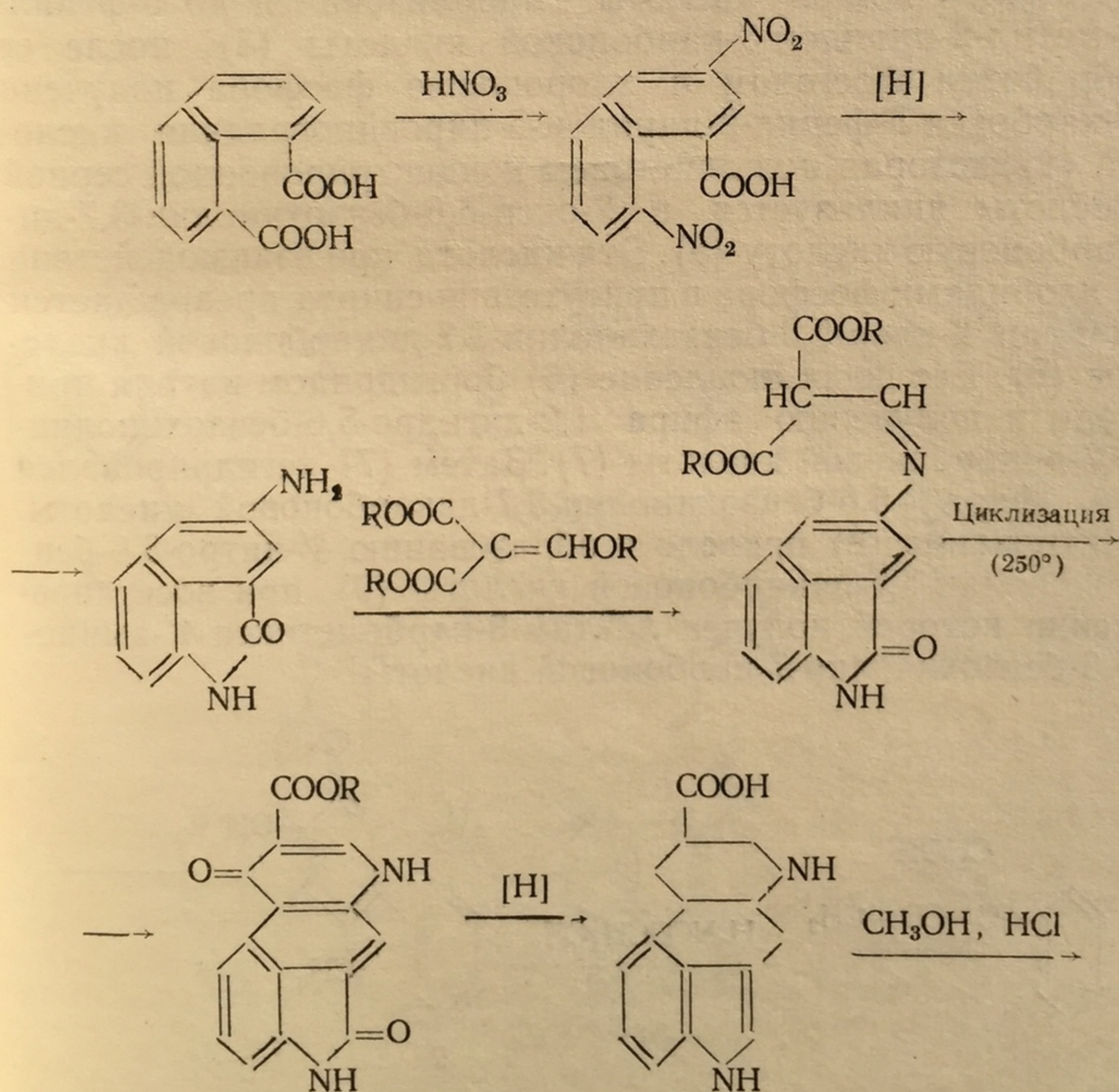
Установлено, что ряд алкалоидов спорыньи обладает способностью возбуждать нервную систему, стимулируя симпатический отдел ее, прекращать действие адреналина на гладкие мышцы и особенно на маточную мускулатуру. Обе лизергиновые кислоты также обладают значительной физиологической активностью, но более слабой, чем алкалоиды спорыньи. Строение лизергиновой и изолизергиновой кислот подтверждено их синтезом. В на-

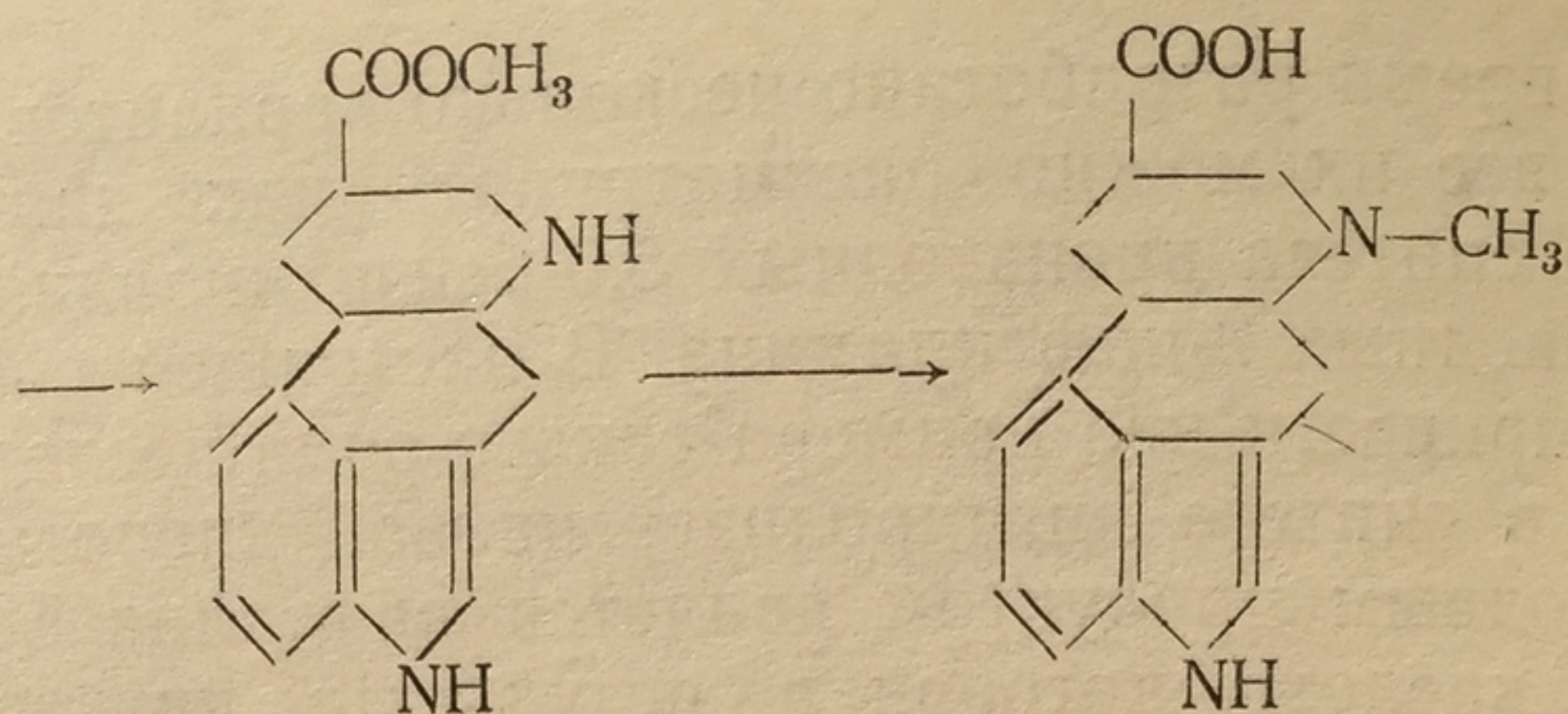
стоящее время разрабо-
теза, но все их можно
развитие синтеза про-
из производных 2-на-
решили привести два
Так, в синтезе ди-
255] исходным продук-
боновая кислота, кот
восстановления пре-
Последний после кон-
эфиром и последующ
метина превращается
ем преобразуется в с
дигидролизергиновы
ния на изомеры и
d, l-дигидролизергино



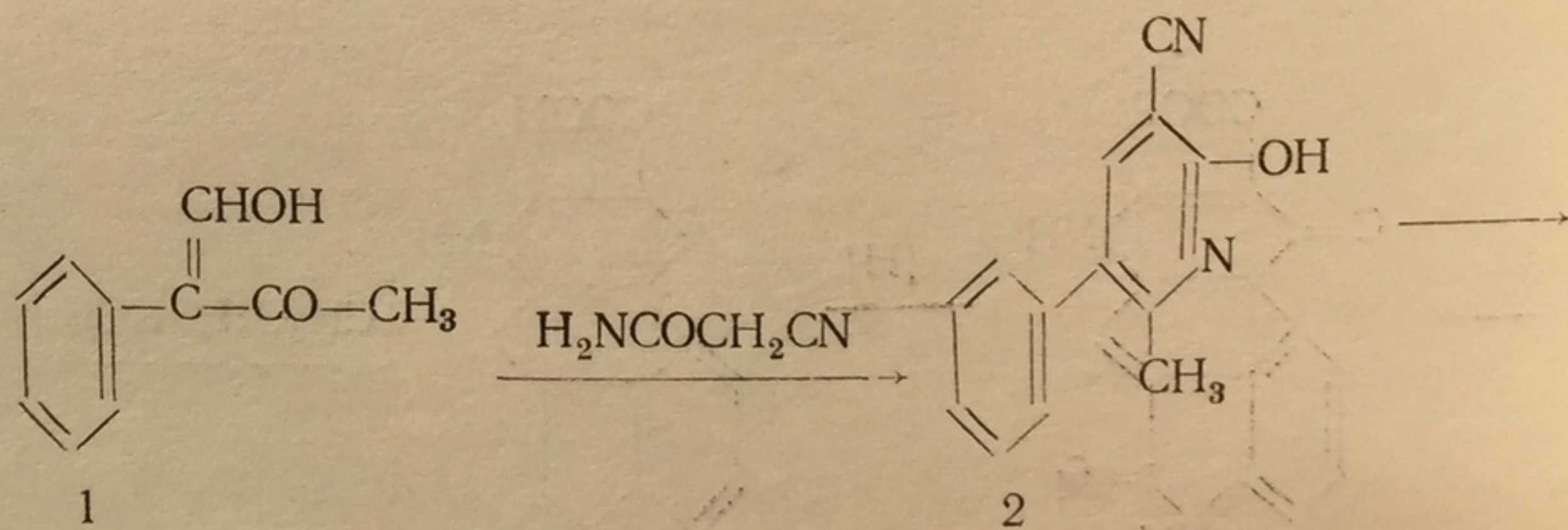
стоящее время разработано несколько вариантов их синтеза, но все их можно рассматривать как дальнейшее развитие синтеза производных 5,6-бензохинолина исходя из производных 2-нафтиламина. В настоящей работе мы решили привести два примера такого рода исследований.

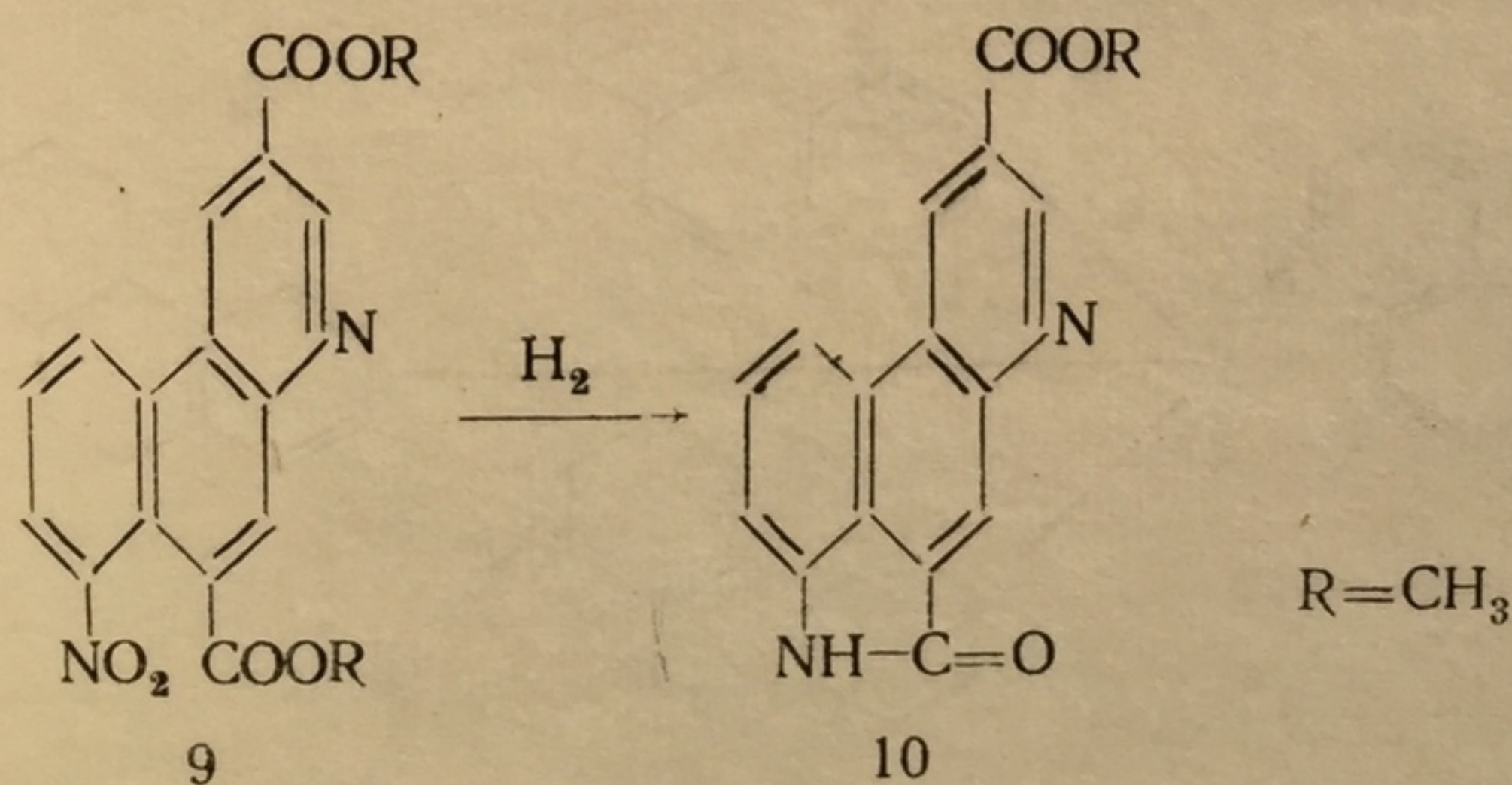
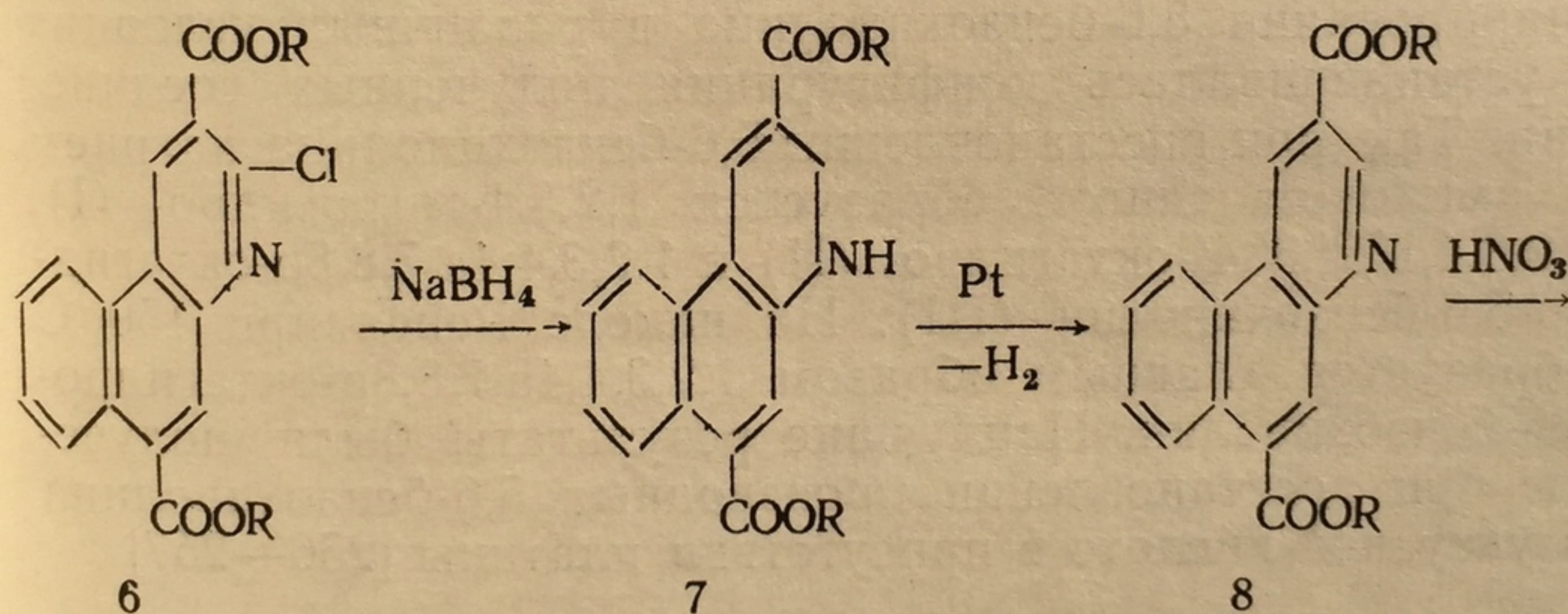
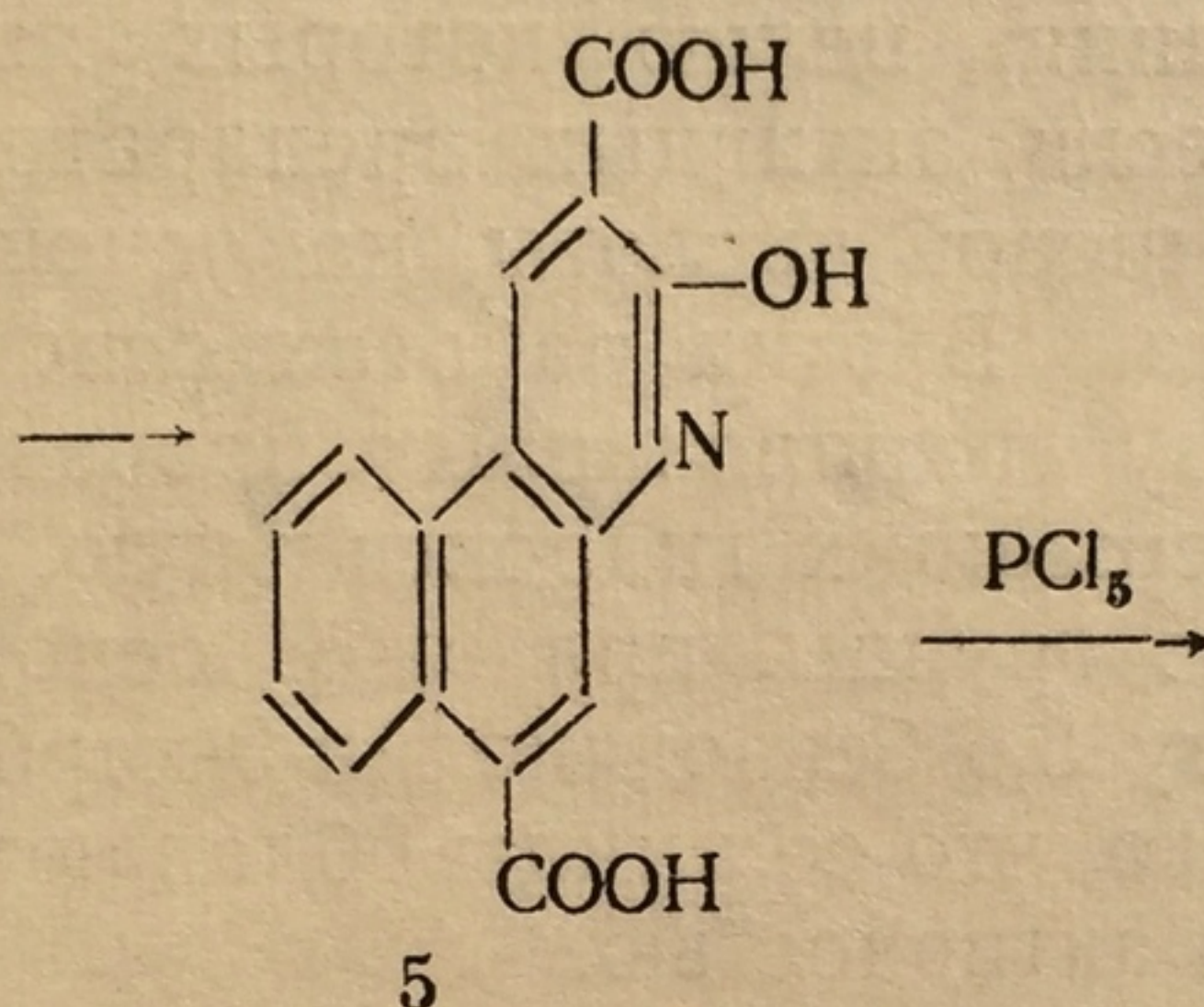
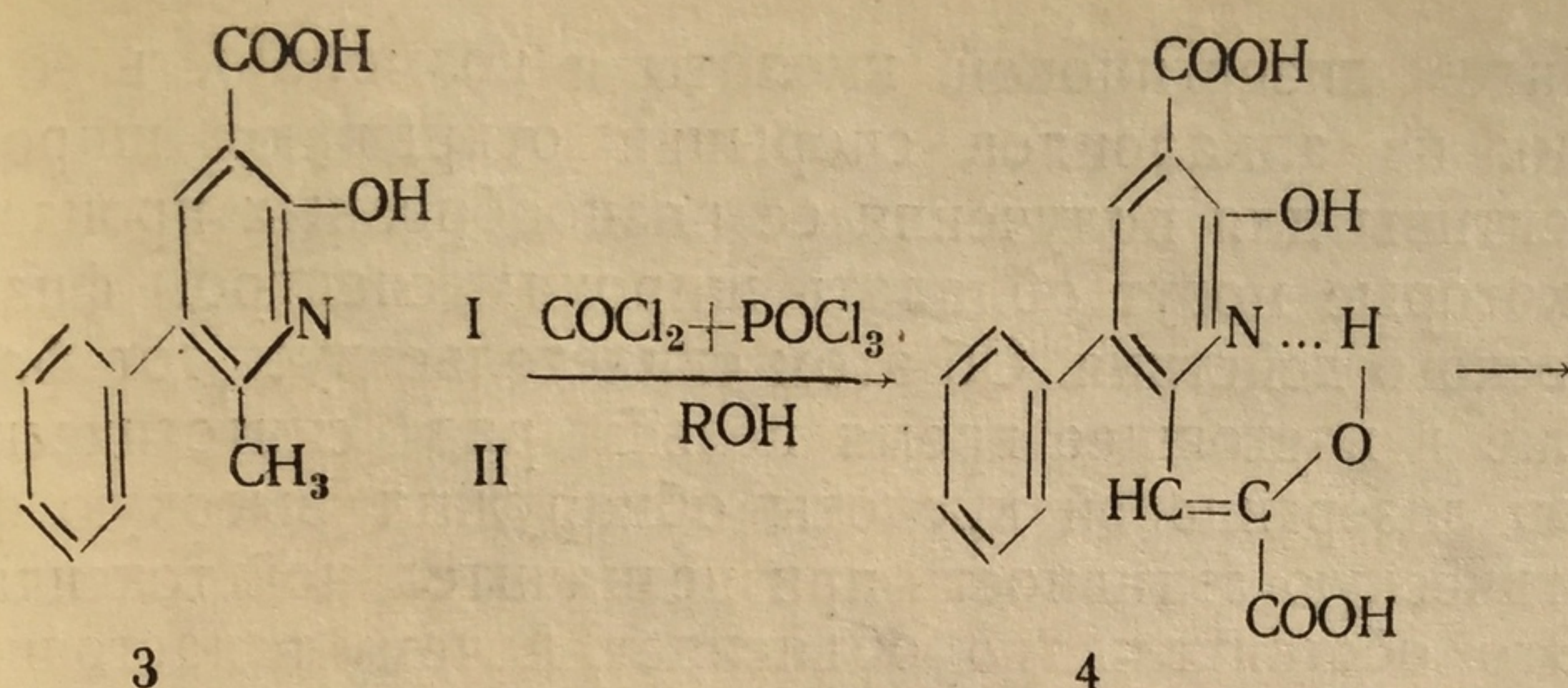
Так, в синтезе дигидролизергиновой кислоты [250—255] исходным продуктом является нафталин-1,8-дикарбоновая кислота, которая в результате нитрования и восстановления превращается в 3-аминонафтостирил. Последний после конденсации с этоксиметилмалоновым эфиром и последующей циклизацией образующегося азометина превращается в лактам, который восстановлением преобразуется в смесь рацемических стереоизомерных дигидролизергиновых кислот. Последние после разделения на изомеры и N-алкилирования превращаются в *d*, *l*-дигидролизергиновые кислоты





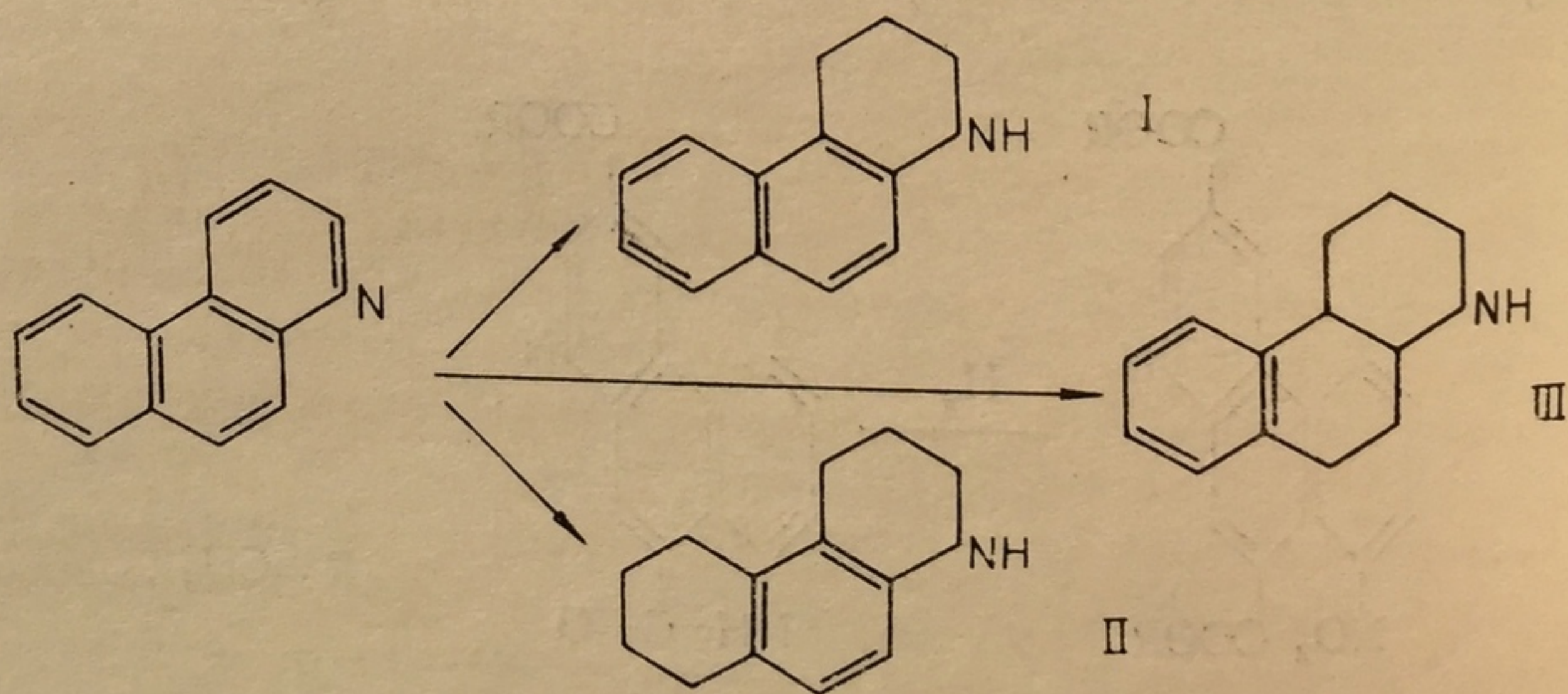
В последнее время интересный синтез эрголина через производные 5,6-бензохинолина был разработан Валькером и Уовером [254]. Исходным продуктом в синтезе явилось формильное производное 2-фенил-пропанона-2-1-оксиметилена-1-формил-фенил-2-пропанон (1), который конденсировался с цианацетамидом с образованием 3-циано-5-фенил-6-метил-2-пиридона (2). Последний в присутствии соляной кислоты гидролизовался до 5-фенил-6-метил-2-пиридон-3-карбоновой кислоты (3), после ее обработки фосгеном и хлорокисью фосфора получена 3-карбокси-5-фенил-2-пиридон-6-пировиноградная кислота (4), которая под действием концентрированной серной кислоты циклизуется в 2-окси-5,6-бензохинолин-3,7-дикарбоновую кислоту (5). Эта кислота при взаимодействии с хлоридами фосфора в присутствии спирта превращается в эфир 2-хлор-5,6-бензохинолин-3,7-дикарбоновой кислоты (6). Его восстановление (6) боргидридом натрия привело к получению эфира 1,2-дигидро-5,6-бензохинолин-3,7-дикарбоновой кислоты (7). Затем (7) дегидрировался до эфира 5,6-бензохинолин-3,7-дикарбоновой кислоты. Нитрование (8) привело к образованию 4'-нитро-5,6-бензохинолин-3,7-дикарбоновой кислоты (9), при восстановлении которой получен лактам-3-карбометокси-4'-амино-5,6-бензохинолин-7-карбоновой кислоты



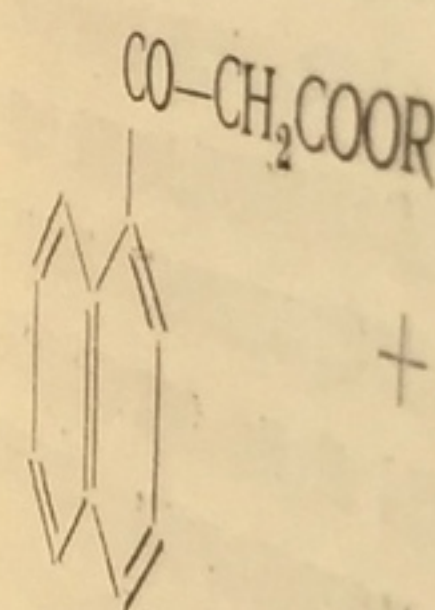


Синтез лизергиновой кислоты и возможность ее получения из алкалоидов спорыньи открывают широкие перспективы для получения ее разнообразных производных, которые могут обладать широким спектром физиологического действия. Об этом свидетельствует тот факт, что уже в настоящее время целый ряд синтетических амидов лизергиновой кислоты обнаружил высокую физиологическую активность при незначительной токсичности. Это обстоятельство объясняет, почему в настоящее время во многих странах мира, особенно в Японии, ведутся исследования, целью которых является синтез новых биологически активных препаратов, химических аналогов лизергиновой кислоты, на основе производных 5,6-бензохинолина. В этих работах основное внимание уделяется синтезу гидрированных производных 5,6-бензохинолина, содержащих гидроксильную, карбонильную и карбоксильную группы, при этом основное внимание уделяется синтезу 5,6-бензохинолин-3-карбоновой кислоты вследствие того, что ее амиды обладают значительной физиологической активностью.

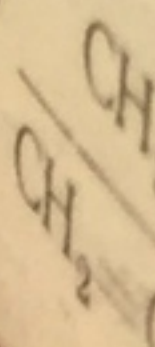
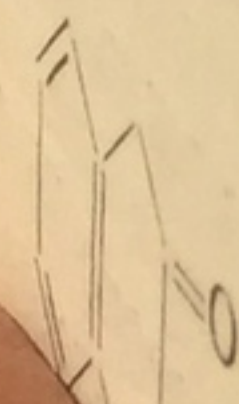
В работах ряда ученых детально изучалась реакция гидрирования 5,6-бензохинолина в различных условиях и устанавливалась конфигурация полученных соединений. Так, при восстановлении 5,6-бензохинолина натрием в амиловом спирте образуется 1,2,3,4-тетрагидро- (I), 1,2,3,4,1',2',3',4'-октагидро- (II) и 1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидро-5,6-бензохинолин (III). На никеле Ренея при 150 °С образуется главным образом 1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидро-5,6-бензохинолин. Наилучшие результаты были получены при восстановлении производных 5,6-бензохинолина в уксусной кислоте в присутствии платины [256—257]



В работе Хорин
гидрирования 1-а-
лин-3-карбоновой
гидро-5,6-бензохин
рекомендуется в
усиливающего сок
Синтез гидрир
на, содержащих в
кислотные группы,
логической активно
В работе Хорин
лучения промежуто
вызывающих сокра
на конденсации ди-
нафталинового ряда
Так, при конденса
толилуksусной кисло
ном был синтезирова
1,2,3,4,4а,5,6,8а-октаг
кислоты



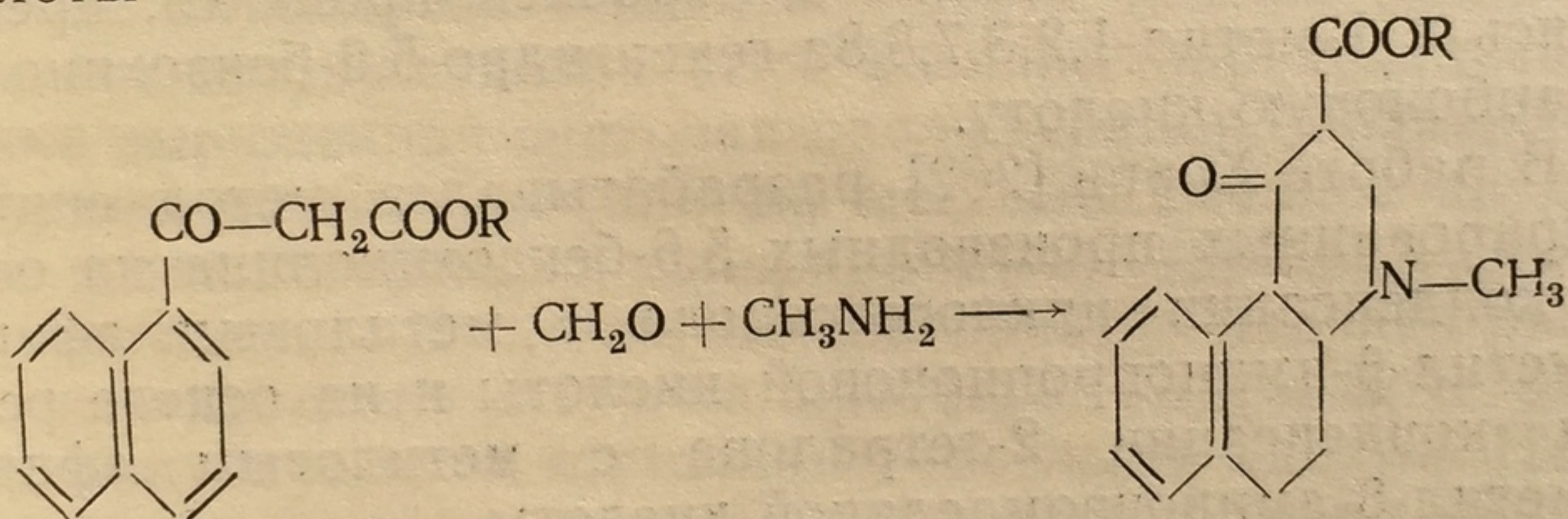
При его восстановлении
удалось восстановить д
при конденсации 2-тетр
вым эфиром α -броммет
зировав этиловый эфир
бензохинолин-3-карбоно



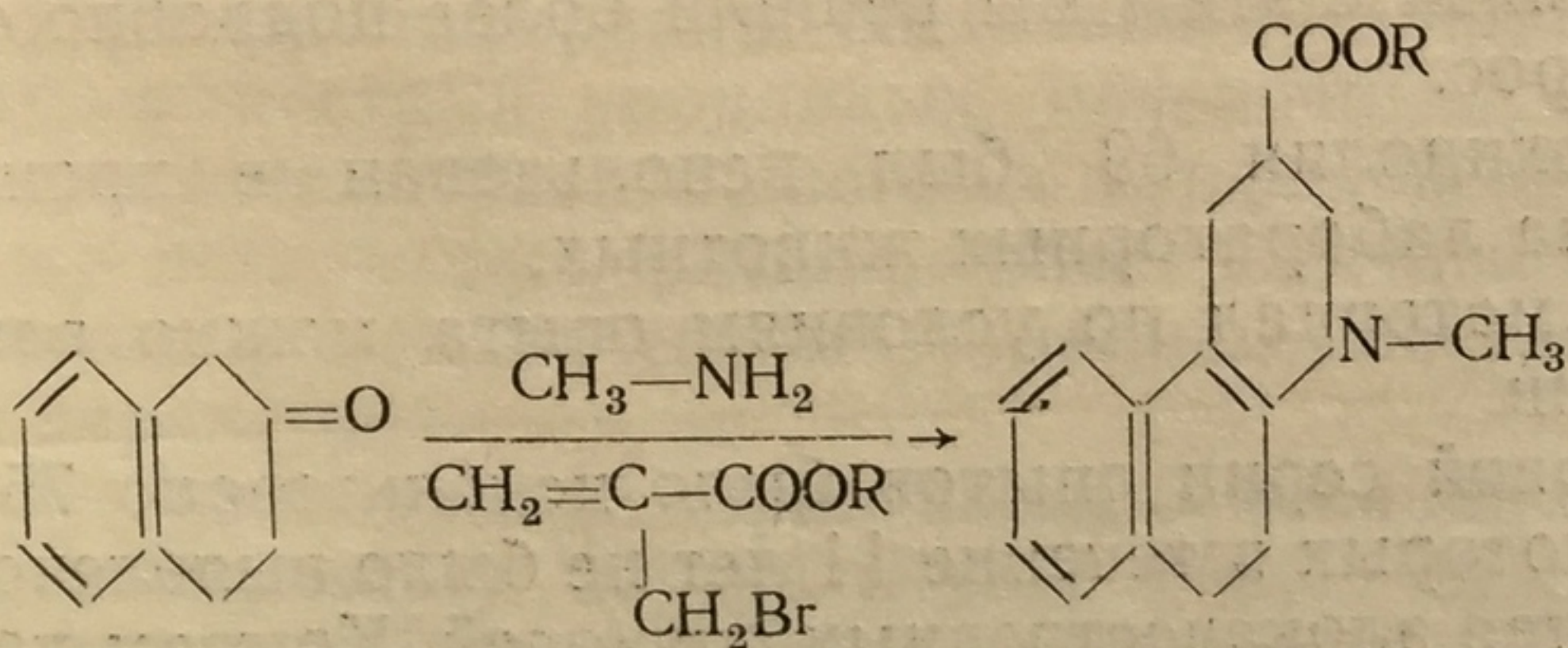
В работе Хории Иоситиа [258] путем каталитического гидрирования 1-алкил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-5,6-бензохинолин-3-карбоновой кислоты была получена 1-алкил-октагидро-5,6-бензохинолин-3-карбоновая кислота, которая рекомендуется в качестве лекарственного препарата, усиливающего сокращение мускулатуры матки.

Синтез гидрированных производных 5,6-бензохинолина, содержащих в молекуле спиртовые, карбонильные и кислотные группы, — соединений с потенциальной физиологической активностью, — описан в работе Хории [259].

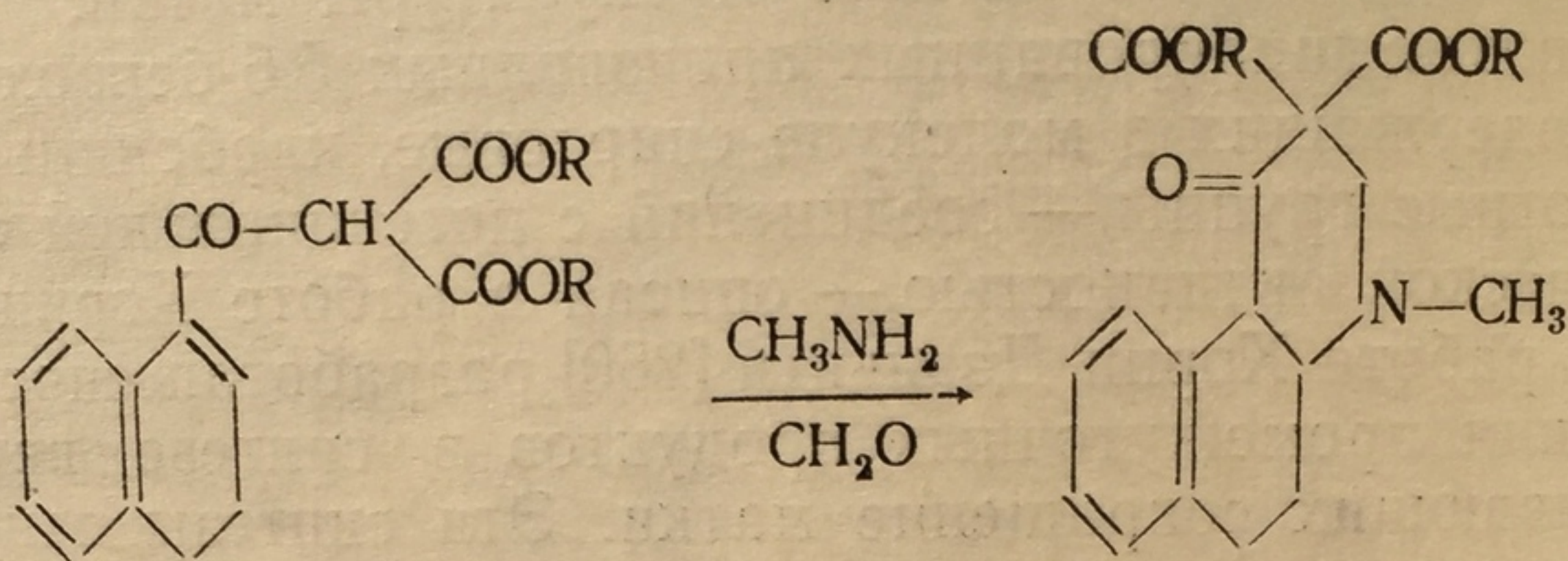
В работе Хории Дзэньити [260] разработан способ получения промежуточных продуктов в синтезе веществ, вызывающих сокращение матки. Эти синтезы основаны на конденсации ди- и тетрагидропроизводных кетонов нафталинового ряда с формальдегидом и метиламином. Так, при конденсации этилового эфира 3,4-дигидронафтолилуксусной кислоты с формальдегидом и метиламином был синтезирован этиловый эфир 1-метил-4-окси-1,2,3,4,4а,5,6,8а-октагидро-5,6-бензохинолин-3-карбоновой кислоты



При его восстановлении NaBH_4 карбонильную группу удалось восстановить до гидроксила. Этими же авторами при конденсации 2-тетралона с метиламином и этиловым эфиром α -бромметилакриловой кислоты был синтезирован этиловый эфир 1-метил-1,2,3,4,7,8-гексагидро-5,6-бензохинолин-3-карбоновой кислоты



Такаши Тешигавара [261] разработал синтез диэтилового эфира 1-метил-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидро-5,6-бензохинолин-4-ОН-3,3-дикарбоновой кислоты на основе диэтилового эфира 3,4-дигидро-1-нафтомалоновой кислоты, метиламина и формальдегида



При гидрировании NaBH_4 карбонильная группа была восстановлена в гидроксильную, а при обработке полученных соединений тионилхлоридом в пиридине был получен диэтиловый эфир 1-метил-1,2,3,7,8,8а-гексагидро-5,6-бензохинолин-3,3-дикарбоновой кислоты, который при нагревании частично декарбоксилировался, превращаясь в 1-метил-1,2,3,7,8,8а-гексагидро-5,6-бензохинолин-3-карбоновую кислоту.

В работе Хории [262] разрабатывался метод синтеза гидрированных производных 5,6-бензохинолина на основе конденсации циклогексанона с метиловым эфиром N-метил-β-аминопропионовой кислоты и на основе реакции конденсации 2-тетралона с метиловым эфиром N-метил-β-аминоизомасляной кислоты.

В литературе мы не встречали данных о том, что производные 5,6-бензохинолина обладают канцерогенной активностью. Поэтому известный интерес представляют данные, полученные проф. Ф. М. Халецкой при изучении бластомерного влияния некоторых синтезированных нами диметиламинопроизводных 5,6-бензохинолина [263—264]. В связи с этим мы решили более подробно осветить этот вопрос.

Бензохинолин 69 был использован в хронических опытах на лабораторных животных.

Весь материал по условиям опыта можно разделить на 2 серии.

В первой серии опытов было использовано 75 белых крыс, у которых в течение 11 лет не было выявлено ни одного случая злокачественных опухолей. Крысам подопыт-

ной группы [50] бензохинолин 69 в растворе растительного масла вводили под кожу правого бока. Каждая крыса при трехкратном введении с интервалом в 2—3 месяца получала 65—70 мг этого вещества. 25 крысам контрольной группы вводили подкожно 0,2 мл подсолнечного масла.

При микроскопическом исследовании печени через 15—30 дней после однократного введения бензохинолина 69 отмечались явления белковой и жировой дистрофии. На 30—45-й день наблюдался некоторый атрофизм печеночных клеток: неравномерность величины и окраски, разнообразие форм, наличие двуядерных клеток.

Через 2—3 месяца после повторного введения бензохинолина в печени наблюдались аналогичные изменения, чаще по периферии долек были видны отдельные крупные двуядерные клетки с гиперхромными ядрами.

Через 3—5 месяцев у этих крыс макроскопически печень была немного увеличена, на поверхности ее лишь кое-где появлялись сероватого цвета узелки. Микроскопически соответственно этим узелкам определялась нерезко выраженная очаговая пролиферация неравномерно крупных печеночных клеток, местами имелись двуядерные клетки с сочными гиперхромными ядрами и глыбками хроматина. В строме печени обнаруживались расширенные просветы желчных протоков, выстланные одним рядом кубического эпителия со светлыми ядрами. Нередко вокруг желчных протоков встречались скопления купферовских клеток.

Через 6—8 месяцев от начала опыта после трехкратного введения бензохинолина макроскопически печень была заметно увеличена (зернистый вид, плотновата). Микроскопически архитектура печеночных долек сохранена, лишь местами вокруг печеночных долек были видны очаги пролиферации, состоявшие из крупных двуядерных, а местами уродливых печеночных клеток, а также хаотически расположенных купферовских клеток. Здесь же встречались расширенные желчные протоки, выстланные цилиндрическим эпителием, местами сосочкового характера.

У двух крыс данной серии после 9 месяцев от начала опыта наблюдалась потеря в весе (30,0—40,0%). Они стали малоподвижными, объем живота нарастал (ас-

цит). Крысы плохо ели и вскоре пали. Одна через 1 год 2 месяца, а другая через 1 год 4 месяца. На вскрытии у них были обнаружены узлы опухоли в правой доле печени, под куполом диафрагмы, размером в $0,5 \times 0,5$ см, беловатого цвета, довольно рыхлой консистенции. Ткань опухоли глубоко прорастала в паренхиму печени. Метастазы опухоли были в лимфоузлах брыжейки.

При микроскопическом исследовании была обнаружена типичная структура гепатоцеллюлярного рака. Клетки этой опухоли отличались большим полиморфизмом, были атипичны, местами встречались отростчатые элементы с гиперхромными ядрами. Здесь нередко были видны клетки в состоянии митоза и амитоза.

У 4 павших крыс этой серии в период 11—14 месяцев после начала опыта на вскрытии были обнаружены в печени единичные беловатые узелки, которые особенно отчетливо выступали на разрезе. При осмотре под лупой они имели вид сот, в ячейках содержались комочки густой желчи коричневого цвета. При микроскопическом исследовании в одном случае была аденома, а у трех крыс — атипичные разрастания цилиндрического эпителия желчных протоков в виде сосочковых выростов с митотически делящимися клетками.

У крыс контрольной группы не отмечалось каких-либо патологических изменений со стороны внутренних органов.

У пяти крыс, проживших 12 месяцев и более, на месте повторного введения бензохинолина возникли крупные узлы опухоли, которые при микроскопическом исследовании оказались полиморфно-клеточными саркомами. Они удачно трансплантировались, и в последующих 10 генерациях поддерживался рост опухоли. При этом морфологическая структура саркомы несколько изменялась. Если в исходной опухоли преобладали вытянутые клетки незрелой соединительной ткани, то в последующих IV—V и т. д. генерациях анаплазия клеточных элементов была выражена значительно резче. Ткань опухоли становилась более мягкой, в ней обнаруживались тонкостенные вновь образованные сосуды. При окраске альциановым синим в протоплазме анаплазированных клеток выявлялись кислые мукополисахариды. С каждой новой трансплантацией этой опухоли здоровым крысам латентный период укорачивался и процент прививаемости увеличивался.

Аналогичные
рой серии опы
75 мышей.
Из приведенн
хинолин 69 обла
тивностью — у к
венные и злокаче
ния этого препара
печени и желчных
По микроскоп
были гепатомами
гепатоцеллюлярны
карциномой желчн
На месте повто
крыс возникали сар
лись и поддержива
Следовательно,
ным действием, пр
тропными свойства
В лабораторных
активность следую
латов и иодэтилато
лина: иодметилат
5,6-бензохинолин; ио
фенил-5,6-бензохинол
стирил)-2-фенил-5,6-б
стирил)-2-фенил-5,6-б
В процессе опыта
водном растворе че
концентраций.
Было установлено,
вое вещество, в конце
ма заметное влияние
курузы примерно на
образцов.
Нет сомнения в том,
хинолина, которые явл
нолиновых соединений,
разнообразной биологии,
Можно полагать, ч
области производных
дицину новыми цен
наметились и п

Аналогичные результаты были получены и во второй серии опытов, в которой было использовано 75 мышей.

Из приведенных данных отчетливо видно, что бензохиолин 69 обладает выраженной бластомогенной активностью — у крыс и мышей возникали доброкачественные и злокачественные опухоли как на месте введения этого препарата, так и во внутренних органах — в печени и желчных протоках.

По микроскопическому строению опухоли у мышей были гепатомами с инфильтрирующим ростом, у крыс — гепатоцеллюлярным раком печени, аденомой и аденокарциномой желчных путей.

На месте повторного введения бензохиолина 69 у крыс возникали саркомы. Эти опухоли трансплантировались и поддерживались в последующих генерациях.

Следовательно, бензохиолин 69 обладает резорбтивным действием, преимущественно гепато- и холангиотропными свойствами.

В лабораторных условиях была изучена ростовая активность следующих синтезированных нами иодметилатов и иодэтилатов стирилпроизводных 5,6-бензохиолина: иодметилат 4-(*n*-диметиламиностирил)-2-фенил-5,6-бензохиолин; иодэтилат 4-(*n*-диэтиламиностирил)-2-фенил-5,6-бензохиолин; иодметилат 4-(3,4-диметоксистирил)-2-фенил-5,6-бензохиолин; иодметилат 4-(2-оксистирил)-2-фенил-5,6-бензохиолин.

В процессе опыта семена кукурузы замачивались в водном растворе четвертичных оснований различных концентраций.

Было установлено, что все препараты, особенно первое вещество, в концентрации 0,0001% оказывает весьма заметное влияние на энергию прорастания семян кукурузы примерно на 20—40% более контрольных образцов.

Нет сомнения в том, что синтез производных 5,6-бензохиолина, которые являются химическими аналогами хиолиновых соединений, позволит получить ряд веществ с разнообразной биологической активностью.

Можно полагать, что дальнейшие исследования в области производных 5,6-бензохиолина обогатят медицину новыми ценными препаратами. Одновременно наметились и пути практического использования произ-

водных 5,6-бензохинолина в различных областях техники.

В этом отношении реальные перспективы открывают исследования Пилюгина и его сотрудников в области синтеза многочисленных карбоцианиновых красителей на основе 5,6-бензолепидиния и 5,6-бензохинальдиния.

Большого внимания заслуживает работа Вилея [231], в которой автор указывает, что производные 5,6-бензохинолина могут представлять интерес для приготовления светящихся растворов.

Марченко и Рогов [265] установили, что производные 5,6-бензохинолина являются активными катализаторами для получения полиуретанов при взаимодействии полиэфиров с диизоцианатами. Имеются указания, что 5,6-бензохинолины могут являться ингибиторами фотохимической циклизации стильбена [266].

2-метил-5,6-бензохинолин рекомендован для определения висмута благодаря способности висмутдиодистоводородной кислоты образовывать с этим основанием труднорастворимые соли. По сравнению с 2-метилпиридином и 2-метилхинолином он обладает наибольшей чувствительностью [267].

В литературе имеются указания, что 5,6-бензохинолин может задерживать процесс коррозии металлов [268—269].

Таким образом, в настоящей работе были изложены результаты многолетних исследований нашего коллектива в области синтеза производных 5,6-бензохинолина, главным образом на основе реакции каталитической конденсации арилиден-2-нафтиламинов с органическими молекулами, содержащими активные водородные атомы.

Предложенный нами метод синтеза открывает наиболее доступные способы получения самых разнообразных производных 5,6-бензохинолина. С его помощью нами были получены многие из этих соединений, которые пока другими методами практически получить было невозможно.

Мы полагаем, что наше исследование открывает широкую перспективу развития органического синтеза на основе разнообразных производных 5,6-бензохинолина.

Несомненно, что дальнейшее всестороннее исследование в области синтеза и изучения свойств производных

5,6-бензохинолин
весьма интересн
Одновременно о
ния, изложенны
вые пути их эф
в медицине и те
Выражаю гл
кам, принимав
вания синтеза
хинолина.

5,6-бензохинолина расширит наши представления об этом весьма интересном классе гетероциклических соединений. Одновременно они позволят уточнить некоторые положения, изложенные нами в настоящей работе, и откроют новые пути их эффективного практического использования в медицине и технике.

Выражаю глубокую признательность всем сотрудникам, принимавшим активное участие в области исследования синтеза и изучения свойств производных 5,6-бензохинолина.

ЛИТЕРАТУРА

1. «Гетероциклические соединения», под ред. Р. Эльдерфильда, т. IV. ИЛ, 1955, стр. 475.
2. R. S. Thompson at al. Ind. Eng. Chem., **43**, 935, 1951.
3. G. K. Bayley at al. J. Am. Chem. Soc., **60**, 765, 3028, 1938; **61**, 2613, 1939; **64**, 2909, 1942.
4. С. Л. Гусинская. В сб.: «Нефтехимия». Ашхабад, 1963, стр. 126.
- 4а. Z. R. Snyder. Analyt. Chem. **41**, № 8, 1084, 1969.
5. D. M. Gewell, G. K. Hurtung. J. Chem. and Eng., **9**, 279, 1964.
6. Z. H. Skraup. Monatsh., **1**, 169, 1881; **4**, 436, 1883; Ber., **13**, 2086, 1880; **15**, 897, 1882.
7. W. S. Clem, C. S. Hamilton. J. Am. Chem. Soc., **62**, 2349, 1940.
8. J. Steel, R. Adams. J. Am. Chem. Soc., **52**, 4528, 1930.
9. O. Döbner, W. Miller. Ber., **14**, 2812, 1881; **16**, 2464, 1883.
10. W. Miller. Ber., **24**, 1920, 1891; **29**, 1462, 1896.
11. C. Beyer. J. pract. Chem., **2**, 33, 393, 423, 1886; Ber., **20**, 1767, 1884.
12. C. Engler, P. Riehm. Ber., **18**, 2245, 1885.
13. P. Riehm. Ann., **238**, 1, 1887.
14. B. Campbell, J. Schaffner. J. Am. Chem. Soc., **67**, 86, 1945.
15. W. Mathes, W. Sauermich. Ber., **89**, 1183, 1956.
16. O. Döbner. Ber., **20**, 277, 1887; **27**, 352, 1864; Ann., **242**, 270, 1887; **249**, 109, 1888.
17. W. Borsche. Ber., **41**, 3884, 1908; **42**, 4072, 1909; Ann., **544**, 272, 1940.

18. J. B. Me
Soc., **40**, 353, 1963.
19. L. I. Sim
20. L. Knorr
21. W. Dieth
22. M. Konra
23. L. Limpac
24. R. Gould
25. Л. В. Гюл
«Хим. науки», **12**, 207,
26. T. F. Blick
27. T. C. Uhle
28. P. Friedl
29. W. Pfitzin
1897; **66**, 263, 1902.
30. W. Borsch
31. St. Niemen
32. E. A. Robin
33. K. Dziewor
34. W. Borsche
35. E. Blaise,
658, 667, 1908.
36. J. Yale. J. A
37. K. N. Campb
68, 1556, 1840, 1946.
38. I. Kenner, F.
69, 16, 1936.
39. R. Spallino,
40. Н. С. Козло
стр. 3—29.
41. Г. И. Денис,
вузов, «Химия и хим. те
1964; **37**, 1047, 1967; ЖОР
42. N. Singh, S. S
43. J. Cymerman.
44. J. Cymerman.
45. B. Hollingsw
46. N. Murata at a
C. A. **49**, 7517, 1955.
47. A. Hideo at al
48. Г. И. Денис, Л.
хим. технол., **4**, 426, 1961.

18. J. B. Merchant, R. M. Bhandarker. J. Ind. Chem. Soc., **40**, 353, 1963.

19. L. I. Simon, A. Conduche. C. r., **139**, 297, 1904.

20. L. Knorr. Ber., **17**, 540, 1884; Ann., **245**, 378, 1888.

21. W. Diethey, A. Kaiser. Ann., **563**, 11, 1949.

22. M. Konrad, L. Limpach. Ber., **21**, 531, 1888.

23. L. Limpach. Ber., **64**, 969, 1931.

24. R. Gould, W. Jacobs. J. Am. Chem. Soc., **61**, 2890, 1949.

25. Л. В. Гюльбуагян, Э. О. Чухаджан. ДАН АрмССР, «Хим. науки», **12**, 207, 1959.

26. T. F. Blicke at al. J. Am. Chem. Soc., **76**, 3991, 1954.

27. T. C. Uhle, W. A. Jacobs. J. Am. Chem. Soc., **10**, 76, 1945.

28. P. Friedlander. Ber., **15**, 2572, 1882.

29. W. Pfitzinger. J. prakt. Chem., **2**, 33, 100, 1886; **56**, 283, 1897; **66**, 263, 1902.

30. W. Borsche. Ann., **532**, 127, 1937; **544**, 272, 1940.

31. St. Niementowski. Ber., **27**, 1399, 1894; **28**, 2809, 1895.

32. E. A. Robinson, M. T. Bogers. J. Org. Chem., **1**, 65, 1936.

33. K. Dziewonski. C. A., **29**, 1084, 1935.

34. W. Borsche at al. Ann., **544**, 272, 1940.

35. E. Blaise, M. Maire. Bull. Soc. Chim. France, **4**, 3, 658, 667, 1908.

36. J. Yale. J. Am. Chem. Soc., **70**, 1982, 1948.

37. K. N. Campbell at al. J. Am. Chem. Soc., **67**, 86, 1945; **68**, 1556, 1840, 1946.

38. I. Kenner, F. Statham. J. Chem. Soc., 299, 1935; Ber., **69**, 16, 1936.

39. R. Spallino, A. Salimei. Gazz. Chim. Ital., **42**, 607, 1912.

40. Н. С. Козлов. Кат. синтез орг. соедин. Пермь, 1965, стр. 3—29.

41. Г. И. Денис, Л. В. Чекуолене, П. Ф. Бучкус. Изв. вузов, «Химия и хим. технол.», **4**, 426, 1961; ЖОХ, **34**, 1938, 2479, 1964; **37**, 1047, 1967; ЖОрХ, **1**, 1080, 1965; ХГС, сб. 1, 260, 1967.

42. N. Singh, S. Singh. J. Org. Chem., **27**, 2656, 1962.

43. J. Cymerman. J. Org. Chem., **29**, 410, 1964.

44. J. Cymerman. Chem. and Ind., 690, 1963.

45. B. Hollingsworth at al. J. Chem. Soc., 1537, 1948.

46. N. Murata at al. J. Chem. Soc. Japan., **56**, 628, 709, 1953;

C. A. **49**, 7517, 1955.

47. A. Hideo at al. J. Chem. Soc. Japan., **63**, 319, 1960.

48. Г. И. Денис, Л. В. Чекуолене. Изв. вузов, «Химия и хим. технол.», **4**, 426, 1961.

49. Б. И. Ардашев, Е. Ш. Каган. ЖОХ, 34, 2228, 1964; 35, 303, 1965.
50. Б. И. Ардашев, Е. Ш. Каган, В. В. Межеричский, Т. Ф. Сидорова. ХГС, 2, 250, 1966.
51. Б. И. Ардашев, Е. Ш. Каган, Н. Ф. Овчинников. ХГС, 5, 857, 1968.
52. Г. И. Денис, Л. В. Чекуолене. ЖОрХ, 3, 1047, 1967.
- 52 а. Н. С. Казлоў, В. В. Місенжнікаў, А. Ф. Аспіцкая. Весці АН БССР, сер. хім., № 4, 99, 1969.
53. Л. С. Поваров, Б. М. Михайлов. Изв. АН СССР, сер. хим., № 5, 955—956, 1963.
54. Л. С. Поваров, В. И. Григос, Б. М. Михайлов. Изв. АН СССР, сер. хим., № 11, 2039—2041, 1963.
55. Л. С. Поваров, В. И. Григос, Г. А. Караханов, Б. М. Михайлов. Изв. АН СССР, сер. хим., № 1, 179—181, 1964.
56. Б. М. Михайлов, Л. С. Поваров, В. И. Григос, Р. А. Караханов. Изв. АН СССР, сер. хим., № 9, 1693—1695, 1964.
57. Л. С. Поваров, В. И. Григос, Г. А. Караханов, Б. М. Михайлов. Изв. АН СССР, сер. хим., № 2, 365—367, 1965.
58. Л. С. Поваров, В. И. Григос, С. М. Шостаковский, Б. М. Михайлов. Изв. АН СССР, сер. хим., № 10, 1891—1893, 1965.
59. Л. С. Поваров, В. И. Григос, Б. М. Михайлов. Изв. АН СССР, сер. хим., № 1, 144—145, 1966.
60. Л. С. Поваров. Изв. АН СССР, сер. хим., № 2, 337—339, 1966.
61. Л. С. Поваров. «Усп. химии», 36, 1533—1563, 1967.
62. Л. С. Поваров, В. И. Григос, Б. М. Михайлов. Гетероциклы в органическом синтезе. Киев, 1964, стр. 83.
63. Г. Т. Пилюгин. Изв. АН СССР, ОХН, № 2, 351, 1952.
64. Г. Т. Пилюгин, З. Я. Крайнер. ДАН СССР, 81, 609, 1951.
65. Г. Т. Пилюгин, Е. П. Опанасенко. «Укр. хим. ж.», 18, 1068, 1952.
66. Г. Т. Пилюгин, Е. П. Опанасенко, Н. А. Цветкова. ЖОХ, 27, 1018, 1957.
67. Г. Т. Пилюгин, Б. М. Гуцуляк. Авт. свид. 103319. «Бюлл. изобр.», № 5, 12, 1956.
68. Г. Т. Пилюгин, Б. М. Гуцуляк. ЖОХ, 29, 3076, 1956; 30, 1299, 1960.
69. Г. Т. Пилюгин, Л. Е. Живоглазова. ХГС, № 5, 848, 1968.

70. Г. Т. Пилюгин, Б. М. Гуцуляк. ЖОХ, 31, 623, 1961.
71. Г. Т. Пилюгин, Б. М. Гуцуляк. ЖОХ, 32, 1050, 1962.
72. Б. М. Гуцуляк. Синтез четвертичных солей N-ариллепидиния и некоторые их превращения. Автореф. дисс. Черновицы, 1963.
73. Г. Т. Пилюгин, Б. М. Гуцуляк, Я. О. Горичок. ЖОХ, 34, 1992, 1964.
74. Г. Т. Пилюгин. Изв. АН СССР, ОХН, № 3, 520, 1952.
75. Г. Т. Пилюгин, Я. О. Горичок, Б. М. Гуцуляк, С. И. Горичок. ХГС, № 6, 889, 1965.
76. И. М. Чернюк, Г. Т. Пилюгин, А. В. Злочевская. ХГС, № 4, 590, 1966.
77. Г. Т. Пилюгин, Я. О. Горичок. ХГС, № 1, 122, 1967.
78. Г. Т. Пилюгин, А. Т. Рудько, И. Н. Чернюк. ХГС, № 5, 868, 1967.
79. Г. Т. Пилюгин, Я. О. Горичок, Б. М. Гуцуляк, С. И. Горичок. ХГС, № 6, 896, 1965.
80. О. М. Сташкевич. Исследование в области синтеза и превращений 1-ариллепидиниевых солей. Автореф. дисс. Черновицы, 1968.
81. И. Н. Чернюк, Г. Т. Пилюгин, А. В. Злочевская. ХГС, № 2, 319, 1968.
82. Б. М. Михайлов, Г. С. Терсакисян. Изв. АН СССР, ОХН, № 5, 846, 1954.
83. Б. И. Ардашев. «Успехи химии», 23, 45, 1954; Работы в области химии хинолина и пиридина. Новочеркасск, 1969.
84. Б. И. Ардашев. ДАН СССР, 110, 783, 1956.
85. Б. И. Ардашев, В. П. Гайджуrowa. ХГС, № 2, 202, 1968; № 5, 831, 1968.
86. Б. И. Ардашев, Е. М. Каган. В сб.: «Гетероциклы в орг. синтезе». Киев, 1964, стр. 90.
87. Б. И. Ардашев, В. П. Гайджуrowa, А. С. Зарифьян, Е. Ф. Ушакова. В сб.: «Строение и свойства азотсодержащих гетер. соедин.». Свердловск, 1967, стр. 174.
88. Б. И. Ардашев, Е. М. Каган, В. В. Межерицкий, Т. Ф. Сидорова. ХГС, № 2, 250, 1966.
89. Л. П. Залукаев, И. Н. Озеряная, М. Е. Томилова. Изв. вузов, «Химия и хим. технол.», 5, 174, 1962.
90. Д. П. Залукаев. Изв. АН ЛатвССР, 1, 131, 469, 1951.
91. В. И. Минкин. Строение и синтез азометинов. Автореф. докт. дисс. Ростов-на-Дону, 1966.
92. В. И. Минкин, Ж. А. Тумакова. ЖОХ, 33, 642, 1963.
93. В. И. Минкин, Ю. А. Жданов, Е. А. Медянцева. ДАН СССР, 159, 1330, 1964.

94. А. Т. Бабаян, Н. П. Гамбарян, ЖОХ, сб. I, 666, 1953.
95. P. Collin, N. Silberman. Tetrahedron Letters, 25, 2063, 1965.
96. J. Moszew. Bull. Acad. Pol. Sci., ser. sci. chim., 12 (7), 451, 1964.
97. G. Badger, W. Sasse. J. Chem. Soc., 616, 1956.
98. M. Plieninger. Ber., 87, 232, 1954.
99. G. R. Clemo, G. W. Driver. J. Chem. Soc., 829, 1945.
100. W. Johnson, F. Matheus. J. Am. Chem. Soc., 66, 210, 1944; 68, 566, 1947.
101. N. Singh, A. B. Lal. J. Ind. Chem. Soc., 41, 352, 1964.
102. R. Huisgen. Ann., 559, 101, 1948; 564, 16, 1949.
103. G. Y. Braun, H. Gruber. Ber., 55, 10, 1922.
104. J. Lindner. Monatsh., 46, 231, 1925.
105. E. Lellmann, O. Schmidt. Ber., 20, 3154, 1887.
106. G. Hamilton et al. J. Am. Chem. Soc., 66, 479, 1944.
107. Н. С. Козлов, П. Н. Федосеев. «Кат. синтез хинальдина». Минск, Изд-во АН БССР, 1935.
108. Н. С. Козлов, П. Н. Федосеев. ЖОХ, 6, 250, 1936; 7, 5153, 5455, 1937.
109. Н. С. Козлов, М. И. Голод. ЖОХ, 6, 1089, 1936.
110. Н. С. Козлов, Р. Богдановская. ЖОХ, 6, 1346, 1506, 1936.
111. Н. С. Козлов, М. Паченкова. ЖОХ, 6, 1352, 1897, 1936.
112. Н. С. Козлов, М. Серко. ЖОХ, 7, 832, 1937.
113. Н. С. Козлов, Р. Родман. ЖОХ, 7, 835, 1937.
114. Н. С. Козлов, Д. К. Мицкевич. ЖОХ, 7, 1082, 1937.
115. Н. С. Козлов. «Зап. АН БССР», вып. 5, 124, 1937.
116. Н. С. Козлов. ЖОХ, 6, 1860, 1936; 8, 366, 1938.
117. Н. С. Козлов. ЖОХ, 7, 256, 2301, 1937.
118. Н. С. Козлов. ЖОХ, 8, 419, 475, 1938.
119. Н. С. Козлов. ЖОХ, 8, 366, 413, 1938.
120. Н. С. Козлов, Л. Ю. Пинегина. ЖОХ, 26, 247, 1956; 27, 1967, 1958; 33, 1079, 1963.
121. Н. С. Козлов, О. Е. Костромина. ЖОХ, сб. I, 933, 948, 943, 1953.
122. Н. С. Козлов, О. Е. Костромина. ЖОХ, сб. II, 945, 1953.
123. Н. С. Козлов, О. К. Козьминых. ЖОХ, 27, 1628, 3122, 1957.
124. Н. С. Козлов, О. К. Козьминых. ДАН СССР, 114, 785, 1957.

125. О. К. Козьминых
126. Н. С. Козлов, И.
127. Н. С. Козлов, С.
128. Н. С. Козлов, Рига, 1960,
129. Н. С. Козлов,
технол., 8, 675, 1960; 4, 604
130. Н. С. Козлов,
1962, стр. 194.
131. Н. С. Козлов,
132. Н. С. Козлов,
ЖОХ, сб. I, 134, 1965.
133. Н. С. Козлов,
134. Н. С. Козлов,
превращения орг. соедин.
135. Н. С. Козлов,
В сб.: «Кат. синтез орг.
136. Н. С. Козлов,
137. Н. С. Козлов,
138. Н. С. Козлов,
139. Н. С. Козлов,
никова. «Уч. зап. П.
140. Н. С. Козлов,
141. Н. С. Козлов,
142. Н. С. Козлов,
143. Н. С. Козлов,
соед.». Пермь, 1965, стр.
144. Г. Б. Бокин,
«Кристаллохимия», I,
145. А. В. Абло,
667, 1958; 132, 336, 1960
146. О. В. Крыло,
стр. 59.
147. А. И. Гельб,
И. В. Васильева. «Р.
148. В. И. Минкин,
ДАН СССР, 159, 1330, 196
149. Н. С. Козлов,
150. С. В. Цукерм,
2324, 1962.
151. Н. В. Кисляко,
Изв. АН СССР, ОХН, №

125. О. К. Козьминых. «Уч. зап. Пермского ун-та», 15, 111, 1958.
126. Н. С. Козлов, И. А. Шур. ДАН СССР, 123, 102, 1958.
127. Н. С. Козлов, И. А. Шур. ЖОХ, 29, 3779, 1959.
128. Н. С. Козлов, О. К. Козьминых. В сб.: «Химия произв. хинолина». Рига, 1960, стр. 159.
129. Н. С. Козлов, И. А. Шур. Изв. вузов, «Химия и хим. технол.», 8, 675, 1960; 4, 604, 1961.
130. Н. С. Козлов. В сб.: «Катализ в высшей школе». М., 1962, стр. 194.
131. Н. С. Козлов, Е. А. Британ. ЖОХ, 33, 8089, 1963.
132. Н. С. Козлов, В. В. Мисенжников, Г. Н. Козлов. ЖОХ, сб. I, 134, 1965.
133. Н. С. Козлов, Р. К. Исаева. ХГС, 1, 379, 1965.
134. Н. С. Козлов, В. В. Мисенжников. В сб.: «Кат. превращения орг. соедин.». Пермь, 1965, стр. 50, 121.
135. Н. С. Козлов, А. Д. Николаев, З. Нугуманов. В сб.: «Кат. синтез орг. азот. соедин.». Пермь, 1967, стр. 29.
136. Н. С. Козлов, З. Нугуманов. Там же, стр. 45.
137. Н. С. Козлов, В. Д. Пак, Н. Д. Зуева. Там же, стр. 78.
138. Н. С. Козлов, Е. А. Британ. Там же, стр. 134.
139. Н. С. Козлов, В. В. Мисенжников, Н. Б. Мисенжникова. «Уч. зап. Пермского пед. ин-та», 1967, стр. 23.
140. Н. С. Козлов, Т. А. Козлова. Там же, стр. 16.
141. Н. С. Козлов, Л. В. Паздникова. Там же, стр. 27.
142. Н. С. Козлов, В. В. Мисенжников. ХГС, 1, 467, 1965.
143. Н. С. Козлов, Э. В. Симонова. В сб.: «Кат. синтез орг. соедин.». Пермь, 1965, стр. 31.
144. Г. Б. Бокий, Т. И. Малиновский, А. В. Аблов. «Кристаллохимия», 1, 49, 1965.
145. А. В. Аблов, Т. И. Малиновский. ДАН СССР, 123, 667, 1958; 132, 336, 1960.
146. О. В. Крылов. Катализ неметаллами. М., «Химия», 1967, стр. 59.
147. А. И. Гельбштейн, М. И. Силина, Г. Г. Щеглова, И. В. Васильева. «Кинетика и кат.», 5, 460, 1964.
148. В. И. Минкин, Ю. А. Жданов, С. А. Медянцева. ДАН СССР, 159, 1330, 1964.
149. Н. С. Козлов, В. В. Мисенжников. ХГС, 5, 866, 1968.
150. С. В. Цукерман, В. М. Никитченко. ЖОХ, 32, 2324, 1962.
151. Н. В. Кислякова, В. Н. Сеткина, Д. Н. Курсанов. Изв. АН СССР, ОХН, № 1, 34, 1967.

152. U. E. Rubalcava et al. Spectrochimica acta, 18, 449, 1962.
153. U. E. Rubalcava. J. Phys. Chem., 67, 310, 1963.
154. Н. С. Козлов, В. Д. Пак. ЖОХ, 32, 3386, 1962.
155. Н. С. Козлов, И. А. Шур. Изв. вузов, «Химия и хим. тех-
нол.», 5, 342, 1962.
156. Н. С. Козлов. Кат. синтез орг. азот. соед. Пермь, 1965,
стр. 3.
157. Н. С. Козлов, И. А. Шур. ЖОХ, 29, 2706, 1959.
158. Н. С. Козлов, В. Д. Пак, Э. В. Симонова. Изв. АН
БССР, сер. хим., 4, 111, 1968.
159. К. Хигаси, Х. Баба, А. Рембаум. Квантовая орг. хи-
мия. М., «Мир», 1967, стр. 10, 98, 130, 133.
160. Э. Стрейтвизер. Теория молекулярных орбит. М.,
«Мир», 1965, стр. 307.
161. А. И. Киприянов. Введение в электронную теорию орг.
соед. Киев, 1965, стр. 105.
162. Н. С. Козлов. «Зап. АН БССР», 7, 64, 1937.
163. О. К. Козьминых, С. Я. Чумаков, И. А. Шур. В сб.:
«Кат. превращения орг. соед.» Пермь, 1965, стр. 44.
164. Н. С. Козлов, Р. К. Исаева. ХГС, 3, 379, 1965.
165. Н. С. Козлов, Т. Е. Козлова. «Уч. зап. Пермского пед.
ин-та». Пермь, 1967, стр. 12.
166. Н. С. Козлов, Е. А. Британ. «Кат. синтез орг. азот.
соед.», сб. 3, 1967, стр. 134.
167. H. Jhon, Fr. Noziczka. J. prakt. Chem., 111, 65, 1925.
168. И. М. Каган. Химия красителей. М., 1956, стр. 408.
169. В. М. Беренфельд, Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов,
С. Я. Яценко. ЖОХ, 32, 2169, 1962.
170. Н. А. Новицкая. «Мед. пром.», 11, 39, 1960.
171. М. В. Рубцов, Я. С. Цизин. ХГС, сб. I, 285, 1967.
172. C. T. Bahner, C. Cook. J. Org. Chem., 22, 682, 1957; 23,
1060, 1958.
173. C. T. Bahner, H. Kinder. J. Med. Chem., 8, 397,
1378, 1965.
174. C. T. Bahner, R. Neely. J. Org. Chem., 22, 1109, 1957.
175. C. T. Bahner, J. Wilson, M. West. J. Org. Chem., 22,
683, 1957.
176. J. Buchmann, H. G. Steinback. J. prakt. Chem., 28,
82, 1965.
177. Пат. США 3 152 042, 26.1.1962.
178. Н. С. Козлов, Т. Е. Козлова. «Уч. зап. Пермского
пед. ин-та», 1967, стр. 16.

179. Н. С. Козлов, В. В. Мисенжников, Н. Б. Мисенжникова. Там же, стр. 23.

180. Н. С. Козлов, Г. Н. Козлов, В. В. Мисенжников. Авт. свид. 161759, 15.XI.1962. «Бюлл. изобр.», 9, 1964; 226614, 03.V.1967. «Бюлл. изобр.», 29, 1967; 230158, 25.I.1967. «Бюлл. изобр.», 34, 1968; 170987, 30.V.1964. «Бюлл. изобр.», 1031, 1965.

181. Н. С. Козлов, И. А. Шур. Изв. вузов, «Химия и хим. техн.», 3, 675, 1960.

182. Н. С. Козлов, Т. А. Козлова. ДАН БССР, 12, 432, 1968.

183. Н. С. Козлов, Т. Е. Козлова. ДАН СССР, 184, 602, 1969.

184. Н. С. Козлов, В. В. Мисенжников, Т. Е. Козлова, Н. Б. Мисенжникова. ХГС, 5, 863, 1968.

185. Н. С. Козлов, Г. П. Коротышова. Изв. АН БССР, сер. хим., № 3, 6, 1969.

186. Н. С. Козлов, Л. В. Паздникова, В. А. Сержанина. ДАН БССР, 13, 242, 1969.

187. Н. С. Козлов, Т. Е. Козлова. Изв. АН БССР, ОХН, № 5, 104, 1968.

188. А. П. Орехов. Химия алкалоидов. М., 1965, стр. 115.

189. Н. А. Преображенский, Э. И. Генкин. Химия орг. лекарственных веществ. М., 1935, стр. 302.

190. Н. Карлан, Н. J. Lindwall. J. Am. Chem. Soc., 52, 524, 1937; 63, 2654, 1941; 65, 927, 1943.

191. Б. П. Луговкин. ЖОХ, 31, 1685, 1961.

192. А. К. Шейнкман, Р. Д. Бондарчук, А. Н. Кост. Авт. свид. 202143, 17.II.1967. РЖХ 12-Н-233, 1968.

193. А. Н. Кост, А. К. Шейнкман, А. Н. Прилепская. ХГС, сб. I, 248, 1967.

194. K. Hofmann. Imidazole und its Derivates, N. Y., 304, 1953.

195. T. N. Chosh. J. Ind. Chem. Soc, 15, 89, 1938.

196. Япон. пат. 20094, 22.II.1966. РЖХ 19-Н-399, 1968.

197. А. Альберт. Избирательная токсичность. М., 1953, стр. 97.

198. Н. С. Козлов, Т. А. Козлова. ДАН БССР, 12, 432, 1968.

199. Н. С. Козлов, Л. К. Слободчикова, Г. С. Шманай. ДАН СССР, 187, 803, 1969.

200. Н. С. Козлов, В. В. Мисенжников. В сб.: «Кат. превр. орг. соедин.». Пермь, 1965, стр. 50.

201. H. Antaki. J. Chem. Soc. C., 17, 1581, 1967.

202. И. Э. Лиелбриедис, В. В. Чиркова, Э. Ю. Гудринице. Изв. АН ЛатвССР, сер. хим., № 2, 251, 1968; № 2, 193, 196, 1969.

203. Н. С. Козлов, Г. В. Воробьева. Изв. АН БССР, сер. хим., № 4, 107, 1968.

204. Н. С. Козлов, Г. В. Воробьева, И. П. Стремок. Изв. АН БССР, сер. хим., № 2, 89, 1969.
205. Н. С. Козлов, З. Нугуманов. В сб.: «Кат. синтез орг. азот. соед.». Пермь, 1967, стр. 38.
206. Н. С. Козлов, З. Нугуманов. Изв. АН БССР, № 5, 66, 1968.
207. Н. С. Козлов, З. Нугуманов. Изв. АН БССР, № 1, 67, 1968.
208. Сб. «Циклические дикетоны». Рига, 1964.
209. R. E. Benson, C. S. Hamilton. J. Am. Chem. Soc., 68, 2644, 1946.
210. W. Mathes, W. Sauermilch. Ber., 89, 483, 1956.
211. Н. С. Козлов, В. В. Мисенжников. «Уч. зап. Пермского пед. ин-та», 1967, стр. 20.
212. Н. С. Козлов, В. В. Мисенжников. В сб.: «Кат. превр. орг. соед.». Пермь, 1965, стр. 50.
213. A. C. Mueller, C. S. Hamilton. J. Am. Chem. Soc., 65, 1017, 1943.
214. A. Albert, D. Broun. J. Chem. Soc., 1284, 1948.
215. F. Bergstrom. J. Org. Chem., 3, 424, 1938.
216. A. Glaus, H. Bessler. J. prakt. Chem., 57, 11, 49, 1898.
217. J. M. Armit, R. Robinson. J. Chem. Soc., 127, 1608, 1925.
218. W. G. Clem, C. S. Hamilton. J. Am. Chem. Soc., 67, 2349, 1940.
219. E. Ochiai, S. Tamura. J. Pharm. Soc. Japan, 72, 985, 1952; C. A. 47, 12385 e, 1953.
220. J. Böhm. Roczniki Chem., 24, 128, 1950; C. A. 48, 10022 f, 1954.
221. T. C. Uhle, W. A. Jacobs. J. Org. Chem., 10, 76, 1945.
222. И. Губен. Методы орг. химии, т. II. М., 1941, стр. 530.
223. W. S. Johnson, C. S. Hamilton. J. Am. Chem. Soc., 63, 2864, 1941.
224. V. W. Bozsche, F. Sinn. Ann., 538, 238, 1939.
225. N. Gallo. Gazz. chim. Ital., 81, 327, 1957.
226. Н. С. Козлов, Л. В. Паздникова. «Уч. зап. Пермского пед. ин-та», 1967, стр. 27.
227. Н. С. Козлов, Л. В. Паздникова. Изв. АН БССР, сер. хим., 68, 4, 1967.
228. Л. Беллами. Инфракрасные спектры сложных молекул. ИЛ, 1963, стр. 399.
229. К. Наканиси. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. М., «Мир», 1965.

230. Н. С. Козлов, В. В. Мисенжников, М. С. Гайсинович. ХГС, 3, 467, 1965.

231. R. H. Wiley, C. H. Jarboe, F. H. Hayes. J. Org. Chem., 23, 268, 1958.

232. E. Godar, R. P. Marrella. J. Am. Chem. Soc., 79, 1404, 1957.

233. А. Кросс. Введение в практическую инфракрасную спектроскопию. ИЛ, 1961, стр. 88.

234. Н. С. Козлов, Г. В. Воробьева, Г. С. Бычкова. Изв. АН БССР, сер. хим., № 5, 1969.

235. Н. С. Козлов, В. В. Мисенжников. «Уч. зап. Пермского пед. ин-та», вып. 2. Пермь, 1967, стр. 7.

236. Ч. Н. Р. Рао. Электронные спектры в химии. М., «Мир», 1964.

237. C. Karr. Appl. Spectroscopy, 14, 146, 1960.

238. Н. С. Козлов, В. А. Сержанина, Е. В. Королева, Г. С. Бычкова. Изв. АН БССР, № 4, 1969.

239. И. К. Ушенко. ЖОХ, 31, 2854, 1961.

240. B. Kindt, H. Vollmer. Archiv fur. Expt. Path. u. Pharmacol., 148, 198, 1930; C. A., 24, 2803, 1930.

241. H. Pflinger. Ber., 87, 232, 1954.

242. Bamberger, W. Miller. Ber., 24, 2641, 1891.

243. A. Albert, S. Rubbo, M. Burlrill. J. Brit. Exp. Path., 30, 159, 1949.

244. C. W. Rees. J. Chem. Soc., 9, 3684, 1945.

245. E. P. Barnum, C. S. Hamilton. J. Am. Chem. Soc., 64, 540, 1942.

246. A. C. Mueller, C. S. Hamilton. J. Am. Chem. Soc., 65, 1017, 1943.

247. Т. А. Генри. Химия растит. алкалоидов. М., 1956, стр. 547.

248. Е. С. Заболотная. «Тр. Всесоюзн. научно-исслед. ин-та лекарств. раст.», вып. X. М., Медиздат, 1950, стр. 189.

249. Н. А. Преображенский, Э. И. Генкин. Химия орг. лекарств. веществ. М., 1953, стр. 458.

250. W. A. Jacobs, Z. C. Graig et al. J. Biol. Chem., 104, 547, 1934; 106, 393, 1934; 110, 521, 1935; 115, 227, 1936; 120, 141, 1937; 122, 419, 1938.

251. A. Stoll, A. Hofmann. Helv. chim. Acta, 32, 1947, 1949; 33, 57, 108, 1950; 35, 1544, 1951. Швейц. пат. 429745, 10.1.1961. РЖХ 11-Н-400, 1969.

252. F. C. Uhle, W. A. Jacobs. J. Org. Chem., 10, 76, 1945.

253. A. Stoll, A. Rutschmann. Helv. chim. Acta, 33, 67, 375, 1950.

254. G. N. Walker, B. N. Weaver. *J. Org. Chem.*, 26, 4441, 1961.
255. A. Stoll, A. Hofmann et al. *Helv. chim. Acta*, 26, 922, 944, 1943; 28, 1289, 1945.
256. F. F. Blicke, J. E. Gerien. *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 3991, 1954.
257. T. Masamune, M. Ohno, M. Koshi et al. *J. Org. Chem.*, 29, 1419, 1964.
258. Хории Иосити. Япон. пат. 28589, 18.II.1965.
259. Z. Horii. *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, 13, 4, 420, 1965; *C. A.*, 63, 6974 f, 1965.
260. Хории Дзэньити. Япон. пат. 20860, 20861, 20868, 16.IX.1965. РЖХ 2-Н-395-7, 1968.
261. Takashi Teshigawara. *C. A.*, 66, 104915 f, 104916 g, 1967.
262. Z. Horii. *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, 12, 1405, 1964.
263. Ф. М. Халецкая. В сб.: «Материалы научной конференции, посв. 100-летию кафедры патол. анат. Харьковского мед. ин-та», вып. 70. Харьков, 1967, стр. 112.
264. Ф. М. Халецкая. «Вопросы онкологии», № 2, 78, 1969.
265. Г. Н. Марченко, Н. В. Рогов. Авт. свид. 176679, 27.XI.1964. «Бюлл. изобр.», 23, 47, 1965.
266. C. Zoader. *Chem. Commun.*, 7, 127, 1965.
267. Л. М. Кульдерг. Орг. реактивы в аналит. химии. М., 1950, стр. 23.
268. Аронсон, Иоффе. «Коррозия», 6, № 3, 8, 1940.
269. Т. Н. Ноар. *C. A.*, 43, 2917 e, 1949.

Арил- и

С

4-фенил-Х
 4-(п-фторфенил)-Х
 4-(п-хлорфенил)-Х
 4-(п-бромфенил)-Х
 4-(п-иодфенил)-Х
 2-фенил-Х
 2-(о-оксифенил)-Х
 2-(п-метоксифенил)-Х
 2-(м-нитрофенил)-Х
 2-(п-нитрофенил)-Х
 2-(п-диметиламинофенил)-Х
 4-пиперонил-Х
 4-метил-2-фенил-Х
 4-метил-2-(п-оксифенил)-Х
 4-метил-2-(м-оксифенил)-Х
 4-метил-2-(о-оксифенил)-Х
 4-метил-2-(п-метоксифенил)-Х
 4-метил-2-(п-этоксифенил)-Х
 4-метил-2-(м, п-диметиламинофенил)-Х
 4-метил-2-(о-оксипиперонил)-Х
 4-метил-2-(о-метил-п-метоксифенил)-Х
 4-метил-2-(о-нитрофенил)-Х
 4-метил-2-(м-нитрофенил)-Х
 4-метил-2-(п-нитрофенил)-Х

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1

Арил- и алкиларилпроизводные 5,6-бензохинолина

Соединение	Выход хинолинового основания, %	Температура плавления, °C
4-фенил-Х	49	124—126
4-(<i>n</i> -фторфенил)-Х	37	119—20
4-(<i>n</i> -хлорфенил)-Х	44	138—39
4-(<i>n</i> -бромфенил)-Х	52	164—65
4-(<i>n</i> -иодфенил)-Х	72	189—91
2-фенил-Х	61	188—89
2-(<i>o</i> -оксифенил)-Х	53	218—19
2-(<i>n</i> -метоксифенил)-Х	46	192—94
2-(<i>m</i> -нитрофенил)-Х	55	183—84
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-Х	24	196—97
2-(<i>n</i> -диметиламинофенил)-Х	82	242—43
2-пиперонил-Х	57	182—83
4-метил-2-фенил-Х	41	155—57
4-метил-2-(<i>n</i> -оксифенил)-Х	30	241—42
4-метил-2-(<i>m</i> -оксифенил)-Х	44	214—15
4-метил-2-(<i>o</i> -оксифенил)-Х	64	151—52
4-метил-2-(<i>n</i> -метоксифенил)-Х	20	124—25
4-метил-2-(<i>n</i> -этоксифенил)-Х	36	157—58
4-метил-2-(<i>m</i> , <i>n</i> -диметоксифенил)-Х	41	132—33
4-метил-2-(<i>m</i> -метокси- <i>n</i> -оксифенил)-Х	38	212—13
4-метил-2-(<i>o</i> -окси- <i>m</i> -метоксифенил)-Х	50	171—72
4-метил-2-(пиперонил)-Х	28	161—62
4-метил-2-(<i>o</i> -метил- <i>n</i> -метоксифенил)-Х	18	111—12
4-метил-2-(<i>o</i> -нитрофенил)-Х	27	180—81
4-метил-2-(<i>m</i> -нитрофенил)-Х	47	178—80
4-метил-2-(<i>n</i> -нитрофенил)-Х	84	192—94

Продолжение табл.

Соединение	Выход хинолинового основания, %	Температура плавления, °C
4-метил-2-(<i>n</i> -толил)-X	34	152—53
4-метил-2-(<i>o</i> , <i>n</i> -диметилфенил)-X	20	150—51
4- <i>n</i> -бутил-2-фенил-X	32	172—73
4- <i>n</i> -бутил-2-(<i>m</i> -нитрофенил)-X	34	127—28
4- <i>n</i> -бутил-2-(<i>n</i> -нитрофенил)-X	30	152—53
4-трет.-бутил-2-фенил-X	29	165—65

X — 5,6-бензохинолин

2,4-диарилзамещенные 5,6-бензохинолина

Таблица 2

Соединение	Выход хинолинового основания	Температура плавления, °C
2-4-дифенил-X	40	144—45
2-фенил-4-(<i>n</i> -толил)-X	60	148—49
2-фенил-4-(2-нафтил)-X	40	152—53
2-фенил-4-(<i>n</i> -фторфенил)-X	30	165—67
2-(<i>n</i> -фторфенил)-4-фенил-X	42	171—72
2-(<i>n</i> -толил)-4-(<i>n</i> -фторфенил)-X	29	155—56
2-(<i>n</i> -метоксифенил)-4-(<i>n</i> -фторфенил)-X	32	169—70
2-(<i>n</i> -хлорфенил)-4-(<i>n</i> -фторфенил)-X	40	189—90
2-(<i>n</i> -бромфенил)-4-(<i>n</i> -фторфенил)-X	52	195—96
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-4-(<i>n</i> -фторфенил)-X	35	249—50
2-(<i>m</i> -нитрофенил)-4-(<i>n</i> -фторфенил)-X	46	244—46
2-(<i>n</i> -диметиламинофенил)-4-(<i>n</i> -фторфенил)-X	25	204—06
2-(<i>n</i> -фторфенил)-4-(<i>n</i> -фторфенил)-X	28	177—69
2-фенил-4-(<i>n</i> -хлорфенил)-X	41	158—59
2-(<i>n</i> -бромфенил)-4-(<i>n</i> -хлорфенил)-X	46	204—05
2-(<i>m</i> -нитрофенил)-4-(<i>n</i> -хлорфенил)-X	58	222—23
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-4-(<i>n</i> -хлорфенил)-X	53	231—32
2-фенил-4-(<i>n</i> -бромфенил)-X	32	155—56
2-(<i>n</i> -метоксифенил)-4-(<i>n</i> -бромфенил)-X	34	171—72
2-(<i>n</i> -бромфенил)-4-фенил-X	62	183—84
2-(<i>n</i> -бромфенил)-4-(<i>n</i> -метоксифенил)-X	44	158—59
2-(<i>n</i> -бромфенил)-4-(<i>n</i> -этоксифенил)-X	69	190—91
2-(<i>n</i> -бромфенил)-4-(<i>n</i> -бромфенил)-X	24	204—05
2-(<i>m</i> -нитрофенил)-4-(<i>n</i> -бромфенил)-X	52	202—03
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-4-(<i>n</i> -бромфенил)-X	40	225—26
2-фенил-4-(<i>n</i> -метоксифенил)-X	32	173—74
2-(<i>n</i> -метоксифенил)-4-фенил-X	32	154—55
2-(<i>n</i> -метоксифенил)-4-(2-нафтил)-X	22	197—98

Соединение	Выход хиноли- нового основа- ния, %	Температура плавления, °C
2-(<i>n</i> -метоксифенил)-4-(<i>n</i> -метоксифенил)-X	35	181—82
2-(<i>n</i> -метоксифенил)-4-(<i>n</i> -этоксифенил)-X	30	165—67
2-(<i>n</i> -метоксифенил)-4-(<i>n</i> -нитрофенил)-X	23	228—30
2-(<i>n</i> -метоксифенил)-4-(<i>m</i> -нитрофенил)-X	25	220—23
2-(<i>m</i> -нитрофенил)-4-(<i>n</i> -метоксифенил)-X	54	214—15
2-фенил-4-(<i>n</i> -этоксифенил)-X	17	128—29
2-(<i>m</i> -нитрофенил)-4-(<i>n</i> -этоксифенил)-X	55	245—47
2-(<i>o</i> -оксифенил)-4-(<i>m</i> -нитрофенил)-X	30	229—31
2-(<i>o</i> -оксифенил)-4-(<i>n</i> -нитрофенил)-X	25	296—97
2-(<i>o</i> -нитрофенил)-4-фенил-X	56	231—32
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-4-фенил-X	53	254—55
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-4-(2-нафтил)-X	39	216—17
2-фенил-4-(<i>m</i> -нитрофенил)-X	35	213—14
2-фенил-4-(<i>n</i> -нитрофенил)-X	30	220—21
2-(<i>m</i> -нитрофенил)-4-(<i>n</i> -толил)-X	30	238—39
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-4-(<i>n</i> -толил)-X	50	195—96
2-(<i>m</i> -нитрофенил)-4-(<i>m</i> -нитрофенил)-X	40	292—93
2-(<i>m</i> -нитрофенил)-4-(<i>n</i> -нитрофенил)-X	28	288—90
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-4-(<i>m</i> -нитрофенил)-X	40	330—31
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-4-(<i>n</i> -нитрофенил)-X	25	302—03
2-фенил-4-(<i>n</i> -ксенил)-X	23	174—75
2-(<i>n</i> -ксенил)-4-фенил-X	36	222—23
ди-(<i>n</i> -ксенил)-X	55	187—88
2-(<i>n</i> -ксенил)-4-(<i>n</i> -хлорфенил)-X	55	178—80
2-(<i>n</i> -ксенил)-4-(<i>n</i> -бромфенил)-X	96	191—92
2-(<i>n</i> -ксенил)-4-(<i>n</i> -метоксофен)-X	72	171—72
2-(<i>n</i> -ксенил)-4-(<i>n</i> -этоксифенил)-X	37	203—04
2-(<i>n</i> -ксенил)-4-(<i>n</i> -нитрофенил)-X	39	214—15
2-(<i>n</i> -хлорфенил)-4-(<i>n</i> -ксенил)-X	60	185—86
2-(<i>n</i> -бромфенил)-4-(<i>n</i> -ксенил)-X	60	194—95
2-(<i>n</i> -метоксифенил)-4-(<i>n</i> -ксенил)-X	29	185—86
2-(<i>m</i> , <i>n</i> -диметоксифенил)-4-(<i>n</i> -ксенил)-X	31	158—59
2-(<i>m</i> , <i>n</i> -метилendioксифенил)-4-(<i>n</i> -ксенил)-X	22	233—34
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-4-(<i>n</i> -ксенил)-X	42	201—02

X—5,6-бензохинолин

Таблица 3

4-стирилпроизводные 5,6-бензохинолина

Соединение	Выход хиноли- нового основа- ния, %	Температура плавления, °C
4-стирил-X	16	117—18
4-(<i>n</i> -хлорстирил)-X	17	124—25
4-(<i>n</i> -бромстирил)-X	14	133—34

Соединение	Выход хинолинового основания, %	Температура плавления, °C
4-(<i>n</i> -иодстирил)-X	12	151—52
4-(<i>n</i> -метоксистирил)-X	14	109—10
4-(<i>n</i> -фенилстирил)-X	15	192—94
4-(<i>n</i> -диметиламиностирил)-X	14	157—58
2-фенил-4-стирил	52	177—78
2-фенил-4-(<i>n</i> -бромстирил)-X	57	151—52
2-(<i>n</i> -хлорфенил)-4-(<i>n</i> -бромстирил)-X	60	192—93
2-(<i>m</i> -хлорфенил)-4-(<i>n</i> -бромстирил)-X	65	187—88
2-(<i>n</i> -фторфенил)-4-(<i>n</i> -бромстирил)-X	45	182—83
2-(<i>m</i> -фторфенил)-4-(<i>n</i> -бромстирил)-X	51	175—76
2-(<i>n</i> -бромфенил)-4-(<i>n</i> -бромстирил)-X	53	206—07
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-4-(<i>n</i> -бромстирил)-X	34	257—59
2-(<i>m</i> -нитрофенил)-4-(<i>n</i> -бромстирил)-X	41	253—54
2-(<i>o</i> -оксифенил)-4-(<i>n</i> -бромстирил)-X	58	204—05
2-(<i>n</i> -метоксифенил)-4-(<i>n</i> -бромстирил)-X	35	211—12
2-(<i>m</i> , <i>n</i> -диметоксифенил)-4-(<i>n</i> -бромстирил)-X	44	132—33
2-(<i>n</i> -этоксифенил)-4-(<i>n</i> -бромстирил)-X	31	191—92
2-фенил-4-(<i>n</i> -фенилстирил)-X	35	209—10
2-(<i>n</i> -метоксифенил)-4-(<i>n</i> -фенилстирил)-X	33	194—96
2-(<i>n</i> -хлорфенил)-4-(<i>n</i> -фенилстирил)-X	46	192—93
2-(<i>n</i> -бромфенил)-4-(<i>n</i> -фенилстирил)-X	33	209—10
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-4-(<i>n</i> -фенилстирил)-X	55	220—22
2-(<i>m</i> -нитрофенил)-4-(<i>n</i> -фенилстирил)-X	61	180—81
2-(<i>m</i> , <i>n</i> -диметоксифенил)-4-(<i>n</i> -фенилстирил)-X	41	184—85
2-(<i>m</i> , <i>n</i> -метилендиоксифенил)-4-фенилстирил-X		
2-(<i>n</i> -ксенил)-4-(<i>n</i> -фенилстирил)-X	28	208—09
2-(<i>n</i> -этоксифенил)-4-(<i>n</i> -фенилстирил)-X	28	204—05
2-(<i>n</i> -фторфенил)-4-(<i>n</i> -фенилстирил)-X	38	204—05
2-(<i>n</i> -оксифенил)-4-(<i>n</i> -фенилстирил)-X	36	169—70
2-(2-тиенил)-4-стирил-X	48	221—22
2-(2-тиенил)-4-(<i>n</i> -фторстирил)-X	15	145—46
2-(2-тиенил)-4-(<i>o</i> -фторстирил)-X	31	187—88
2-(2-тиенил)-4-(хлорстирил)-X	25	151—52
2-(2-тиенил)-4-(<i>n</i> -бромстирил)-X	24	184—85
1-(2-тиенил)-2-/4-(2-фенил-X')/-этилен	30	195—96
1-(2-тиенил)-2-/4-(2- <i>n</i> -толил-X')/-этилен	21	158—59
1-(2-тиенил)-2-/4-(2- <i>n</i> -фторфенил-X')/-этилен	10	181—82
1-(2-тиенил)-2-/4-(2- <i>n</i> -хлорфенил-X')/-этилен	25	159—60
1-(2-тиенил)-2-/4-(2- <i>n</i> -бромфенил-X')/-этилен	13	188—90
1-(2-тиенил)-2-/4-(2- <i>o</i> -оксифенил-X')/-этилен	13	199—200
1-(2-тиенил)-2-/4-(2- <i>n</i> -метоксифенил-X')/-этилен	35	161—62
1-(2-тиенил)-2-/4-(2- <i>n</i> -нитрофенил-X')/-этилен	17	156—57
1-(2-тиенил)-2-/4-(2- <i>m</i> -нитрофенил-X')/-этилен	28	229—30
2-(<i>n</i> -ксенил)-4-стирил-X	14	206—07
2-(<i>n</i> -ксенил)-4-(<i>n</i> -фенилстирил)-X	35	181—82
2-(<i>n</i> -ксенил)-4-(<i>n</i> -фторстирил)-X	30	204—05
	41	191—92

2-(*n*-ксенил)-4-(*o*-фторстирил)-X
 2-(*n*-ксенил)-4-(*m*-фторстирил)-X
 2-(*n*-ксенил)-4-(*n*-хлорстирил)-X
 2-(*n*-ксенил)-4-(*n*-бромстирил)-X
 2-фенил-4-(*α*-метилстирил)-X
 2-(*n*-нитрофенил)-4-(*α*-метилстирил)-X
 2-(*o*-бромфенил)-4-(*α*-метилстирил)-X
 2-(*o*-оксифенил)-4-(*α*-метилстирил)-X
 2-фенил-3-метил-4-стирил-X
 2-*n*-нитрофенил-3-метил-4-стирил-X
 2-*m*-нитрофенил-3-метил-4-стирил-X
 2-*m*-метоксифенил-3-метил-4-стирил-X
 2-*n*-хлорфенил-3-метил-4-стирил-X
 2-*n*-бромфенил-3-метил-4-стирил-X
 2-фенил-4-(*o*-оксистирил)-X
 2-(*n*-нитрофенил)-4-(*o*-оксистирил)-X
 2-(*m*-нитрофенил)-4-(*o*-оксистирил)-X
 2-(*n*-метоксифенил)-4-(*o*-оксистирил)-X
 2-(*n*-хлорфенил)-4-(*o*-оксистирил)-X
 2-(*n*-бромфенил)-4-(*o*-оксистирил)-X
 2-(*o*-оксифенил)-4-(*o*-оксистирил)-X

X—5,6-бензохинолин; X'—

n-бис-4-[2-(фенил)-X]
n-бис-4-[2-(*n*-толил)-X]
n-бис-4-[2-(*n*-фторфенил)-X]
n-бис-4-[2-(*n*-хлорфенил)-X]
n-бис-4-[2-(*n*-бромфенил)-X]
n-бис-4-[2-(*n*-иодфенил)-X]
n-бис-4-[2-(*n*-метоксифенил)-X]
n-бис-4-[2-(*n*-этоксифенил)-X]
n-бис-4-[2-(*n*-нитрофенил)-X]
n-бис-4-[2-(*n*-ксенил)-X]

Соединение	Выход хиноли- нового осно- вания, %	Температура плавления, °C
2-(<i>n</i> -ксенил)-4-(<i>o</i> -фторстирил)-X	40	194—95
2-(<i>n</i> -ксенил)-4-(<i>m</i> -фторстирил)-X	35	170—71
2-(<i>n</i> -ксенил)-4-(<i>n</i> -хлорстирил)-X	33	182—83
2-(<i>n</i> -ксенил)-4-(<i>m</i> -хлорстирил)-X	47	208—09
2-(<i>n</i> -ксенил)-4-(<i>n</i> -бромстирил)-X	45	212—15
2-фенил-4-(α -метилстирил)-X	40	222—23
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-4-(α -метилстирил)-X	32	270—71
2-(<i>n</i> -бромфенил)-4-(α -метилстирил)-X	54	260—61
2-(<i>o</i> -оксифенил)-4-(α -метилстирил)-X	90	249—50
2-фенил-3-метил-4-стирил-X	43	200—201
2- <i>n</i> -нитрофенил-3-метил-4-стирил-X	72	230—31
2- <i>m</i> -нитрофенил-3-метил-4-стирил-X	59	203—04
2- <i>n</i> -метоксифенил-3-метил-4-стирил-X	45	192—93
2- <i>n</i> -хлорфенил-3-метил-4-стирил-X	71	219—220
2- <i>n</i> -бромфенил-3-метил-4-стирил-X	65	226—27
2-фенил-4-(<i>o</i> -оксистирил)-X	55	202—03
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-4-(<i>o</i> -оксистирил)-X	32	224—25
2-(<i>m</i> -нитрофенил)-4-(<i>o</i> -оксистирил)-X	61	208—09
2-(<i>n</i> -метоксифенил)-4-(<i>o</i> -оксистирил)-X	38	238—39
2-(<i>n</i> -хлорфенил)-4-(<i>o</i> -оксистирил)-X	58	231—32
2-(<i>n</i> -бромфенил)-4-(<i>o</i> -оксистирил)-X	58	228—30
2-(<i>o</i> -оксифенил)-4-(<i>o</i> -оксистирил)-X	83	177—78

X—5,6-бензохинолин; X'—5,6-бензохинолил.

Таблица 4

Гетероциклические замещенные бензола

Соединение	Выход хиноли- нового основа- ния, %	Температура плавления, °C
<i>n</i> -{ бис-4-[2-(фенил)-X	41	330—32
<i>n</i> -{ бис-4-[2-(<i>n</i> -толил)-X	45	310—12
<i>n</i> -{ бис-4-[2-(<i>n</i> -фторфенил)-X	48	299—300
<i>n</i> -{ бис-4-[2-(<i>n</i> -хлорфенил)-X	50	308—10
<i>n</i> -{ бис-4-[2-(<i>n</i> -бромфенил)-X	52	335—37
<i>n</i> -{ бис-4-[2-(<i>n</i> -иодфенил)-X	54	376—78
<i>n</i> -{ бис-4-[2-(<i>n</i> -метоксифенил)-X	38	283—85
<i>n</i> -{ бис-4-[2-(<i>n</i> -этоксифенил)-X	46	294—95
<i>n</i> -{ бис-4-[2-(<i>n</i> -нитрофенил)-X	46	390—91
<i>n</i> -{ бис-4-[2-(<i>n</i> -ксенил)-X	40	352—54

X—5,6-бензохинолил] } -бензол

Гетероциклические замещенные дифенила

Таблица 5

Соединение	Выход хино- линового осно- вания, %	Температура плавления, °C
4,4 ¹ -бис-4-[2-(фенил)-X	64	313—15
4,4 ¹ -бис-4-[2-(<i>о</i> -фторфенил)-X	50	320—22
4,4 ¹ -бис-4-[2-(<i>м</i> -фторфенил)-X	54	386—88
4,4 ¹ -бис-4-[2-(<i>п</i> -фторфенил)-X	79	353—55
4,4 ¹ -бис-4-[2-(<i>п</i> -хлорфенил)-X	82	350—52
4,4 ¹ -бис-4-[2-(<i>м</i> -хлорфенил)-X	74	348—50
4,4 ¹ -бис-4-[2-(<i>п</i> -йодфенил)-X	56	373—75
4,4 ¹ -бис-4-[2-(<i>о</i> -оксифенил)-X	63	355—57
4,4 ¹ -бис-4-[2-(<i>п</i> -метоксифенил)-X	64	308—10
4,4 ¹ -бис-4-[2-(<i>м</i> , <i>п</i> -диметоксифенил)-X	62	308—10
4,4 ¹ -бис-4-[2-(<i>п</i> -этоксифенил)-X	51	320—23
4,4 ¹ -бис-4-[2-(<i>п</i> -нитрофенил)-X	67	360—62
4,4 ¹ -бис-4-[2-(<i>м</i> -нитрофенил)-X	72	355—57
4,4 ¹ -бис-4-[2-(<i>п</i> -диметиламинофенил)-X	61	340—44
4,4 ¹ -бис-4-[2-(<i>п</i> -ксенил)-X	67	363—65
4,4 ¹ -бис-2-[4-(фенил)-X	42	332—34
4,4 ¹ -бис-2-[4-(<i>п</i> -фторфенил)-X	53	338—40
4,4 ¹ -бис-2-[4-(<i>п</i> -хлорфенил)-X	53	384—86
4,4 ¹ -бис-2-[4-(<i>п</i> -бромфенил)-X	55	361—63
4,4 ¹ -бис-2-[4-(<i>п</i> -йодфенил)-X	46	382—84
4,4 ¹ -бис-2-[4-(<i>п</i> -толил)-X	46	298—300
4,4 ¹ -бис-2-[4-(<i>п</i> -метоксифенил)-X	42	308—10
4,4 ¹ -бис-2-[4-(<i>п</i> -нитрофенил)-X	60	380—82
4,4 ¹ -бис-2-[4-(<i>п</i> -ксенил)-X	50	348—50

X—5,6-бензохинолил]-дифенил

Гетероциклические замещенные дифенилметана

Таблица 6

Соединение	Выход хиноли- нового основа- ния, %	Температура плавления, °C
4,4-бис-4-[2-(<i>м</i> -фторфенил)-X	43	205—51
4,4-бис-4-[2-(<i>п</i> -фторфенил)-X	37	269—71
4,4-бис-4-[2-(<i>п</i> -хлорфенил)-X	41	260—62
4,4-бис-4-[2-(<i>п</i> -бромфенил)-X	45	274—75
4,4-бис-4-[2-(<i>п</i> -йодфенил)-X	39	293—95
4,4-бис-4-[2-(<i>о</i> -оксифенил)-X	30	293—94
4,4-бис-4-[2-(<i>м</i> -нитрофенил)-X	38	308—10
4,4-бис-4-[2-(<i>п</i> -нитрофенил)-X	35	299—30

X—5,6-бензохинолил]-дифенилметан

Таблица 7

Многоядерные гетероциклы

Соединение	Выход хиноли- нового основа- ния, %	Температура плавления, °C
2-(2-тиенил)-4-фенил-X	34	181—82
2-(2-тиенил)-4-(<i>n</i> -хлорфенил)-X	26	176—77
2-(2-тиенил)-4-(<i>n</i> -бромфенил)-X	34	185—86
2-(2-тиенил)-4-(<i>n</i> -метоксифенил)-X	29	169—70
2-(2-тиенил)-4-(<i>n</i> -этоксифенил)-X	21	179—80
2-2-(тиенил)-4-(<i>n</i> -толил)-X	48	150—51
2-(2-тиенил)-4-(2-тиенил)-X	27	158—60
2-фенил-4-(2-тиенил)-X	52	149—50
2-(<i>n</i> -хлорфенил)-4-(2-тиенил)-X	14	172—73
2-(<i>n</i> -бромфенил)-4-(2-тиенил)-X	21	179—80
2-(<i>n</i> -метоксифенил)-4-(2-тиенил)-X	25	147—48
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-4-(2-тиенил)-X	56	246—47
2-(<i>m</i> -нитрофенил)-4-(2-тиенил)-X	18	238—39
2-фенил-4-(3-пиридил)-X	50	181—82
2-(<i>n</i> -хлорфенил)-4-(3-пиридил)-X	23	173—74
2-(<i>n</i> -бромфенил)-4-(3-пиридил)-X	31	190—91
2-(<i>n</i> -метоксифенил)-4-(3-пиридил)-X	32	175—77
2-(<i>n</i> -метилфенил)-4-(3-пиридил)-X	15	161—62
2-(<i>m</i> -нитрофенил)-4-(3-пиридил)-X	35	235—37
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-4-(3-пиридил)-X	33	240—41
2-(2-тиенил)-4-(3-пиридил)-X	25	217—18
2-фенил-4-кумарил-X	80	272—74
2-(<i>n</i> -толил)-4-кумарил-X	77	279—80
2-(<i>n</i> -метоксифенил)-4-кумарил-X	62	166—68
2-(<i>n</i> -хлорфенил)-4-кумарил-X	82	297—98
2-(<i>n</i> -бромфенил)-4-кумарил-X	78	200—202
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-4-кумарил-X	75	325 (разл.)
2-(<i>m</i> -нитрофенил)-4-кумарил-X	70	318—19
2-(<i>o</i> -оксифенил)-4-кумарил-X	50	315—17
2-фенил-4-(3-пиридил)-X	24	179—80
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-4-(2-пиридил)-X	28	220—21
2-(<i>m</i> -нитрофенил)-4-(2-пиридил)-X	30	230—31
2-(<i>n</i> -хлорфенил)-4-(2-пиридил)-X	20	180—81
2-(<i>n</i> -бромфенил)-4-(2-пиридил)-X	37	189—90
2-(<i>n</i> -метоксифенил)-4-(2-пиридил)-X	24	165—66
2-(<i>n</i> -толил)-4-(2-пиридил)-X	30	198—99
2-(2-тиенил)-4-(2-пиридил)-X	34	196—97
2-(5-бром-2-тиенил)-4-(2-тиенил)-X	24	246—47
2-(5-бром-2-тиенил)-4-(3-пиридил)-X	43	248—49
2-(5-бром-2-тиенил)-4-фенил-X	18	206—07
2-(5-бром-2-тиенил)-4-(<i>n</i> -хлорфенил)-X	13	245—46
2-(5-бром-2-тиенил)-4-(<i>n</i> -бромфенил)-X	36	235—36
2-(5-бром-2-тиенил)-4-(<i>n</i> -толил)-X	29	242—43
2-(5-бром-2-тиенил)-4-(<i>n</i> -метоксифенил)-X	10	208—09
2-(5-бром-2-тиенил)-4-(<i>n</i> -этоксифенил)-X	40	193—94

Соединение	Выход хиноли- нового осно- вания, %	Температура плавления, °C
2-(5-нитро-2-тиенил)-4-(2-тиенил)-X	10	240—41
2-(5-нитро-2-тиенил)-4-фенил-X	10	258—60
2-(5-нитро-2-тиенил)-4-(<i>n</i> -хлорфенил)-X	13	248—50
2-(5-нитро-2-тиенил)-4-(<i>n</i> -бромфенил)-X	17	236—37
2-(2-хинолил)-X	59	208—09
2-(2-хинолил)-4-метил-X	21	186—87
2-(2-хинолил)-4-фенил-X	20	285—86
2-(2-хинолил)-4-(<i>n</i> -толил)-X	30	247—48
2-(2-хинолил)-4-(<i>n</i> -бромфенил)-X	14	277—78
2-(2-хинолил)-4-(<i>n</i> -фторфенил)-X	10	251—52
2-(2-хинолил)-4-(<i>n</i> -хлорфенил)-X	13	258—59
2-(2-хинолил)-4-(2-тиенил)-X	13	253—54
2-(2-хинолил)-4-(3-пиридил)-X	25	293—94
2,4-ди-(2-хинолил)-X	36	243—44
2-(6-хинолил)-X	20	225—26
2-(6-хинолил)-4-метил-X	25	169—70
2-(6-хинолил)-4-фенил-X	19	170—71
2-(6-хинолил)-4-(<i>n</i> -толил)-X	45	202—03
2-(6-хинолил)-4-(<i>n</i> -бромфенил)-X	49	230—31
2-(6-хинолил)-4-(<i>n</i> -фторфенил)-X	50	223—24
2-(6-хинолил)-4-(<i>n</i> -хлорфенил)-X	34	226—27
2-(6-хинолил)-4-(2-тиенил)-X	16	193—94
2-(6-хинолил)-4-(3-пиридил)-X	47	228—29
2-(6-хинолил)-4-(2-хинолил)-X	45	227—28
2-(4-хинолил)-4-(<i>n</i> -толил)-X	35	222—23
2-(4-хинолил)-4-(<i>n</i> -бромфенил)-X	19	215—17
2-(4-хинолил)-4-(<i>n</i> -фторфенил)-X	35	173—74
2-(4-хинолил)-4-(<i>n</i> -хлорфенил)-X	29	209—10
2-(4-хинолил)-4-(3-пиридил)-X	42	217—18
2-(4-хинолил)-4-(2-хинолил)-X	30	210—11

X—5-6-бензохинолин

Таблица 8

Производные 5,6-бензохинолина с конденсированными ядрами

Соединение	Выход хиноли- нового осно- вания, %	Температура плавления, °C
2-фенил-3,4-(1,2-циклогексил)-X	67	138—39
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-3,4-(2,2-циклогексил)-X	60	229—30
2-фенил-3,4-(1,2-циклопентил)-X	76	191—92
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-3,4-(1,2-циклопентил)-X	60	209—210
2-(<i>m</i> -нитрофенил)-3,4-(1,2-циклопентил)-X	76	189—90
2-фенил-3,4-(1,2-циклогексил)-X'	61	171—18

Соединение	Выход хинолинового основания	Температура плавления, °C
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-3,4-(1,2-циклогексил)-X'	60	175—76
2-(<i>m</i> -нитрофенил)-3,4-(1,2-циклогексил)-X'	40	153—54
2-(<i>n</i> -хлорфенил)-3,4-(1,2-циклогексил)-X'	56	153—54
2-(<i>n</i> -бромфенил)-3,4-(1,2-циклогексил)-X'	62	204—05
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-3,4-(1,2-циклопентил)-X'	—	192—93
2-фенил-3,4-(1,2-циклопентил)-X'	70	142—43
2-(<i>m</i> -нитрофенил)-3,4-(1,2-циклопентил)-X'	—	168—69
2-(<i>n</i> -хлорфенил)-3,4-(1,2-циклопентил)-X'	62	176—77
2-(<i>n</i> -бромфенил)-3,4-(1,2-циклопентил)-X'	76	182—83

X—1,2-дигидро-5,6-бензохиолин; X'—5,6-бензохиолин

Таблица 9

Производные хино-5,6-хиолина

Соединение	Выход хинолинового основания, %	Температура плавления, °C
2,2'-бис-(фенил)-4,4'-бис(фенил)-хино-X	45	340—42
2,2'-бис-(фенил)-4,4'-бис-(<i>n</i> -фторфенил)-хино-X	50	368—70
2,2'-бис-(фенил)-4,4'-бис-(<i>n</i> -хлорфенил)-хино-X	47	365—67
2,2'-бис-(фенил)-4,4'-бис-(<i>n</i> -йодфенил)-хино-X	52	376—78
2,2'-бис-(<i>n</i> -бромфенил)-4,4'-бис-(<i>n</i> -фторфенил)-хино-X	45	>400
2,2'-бис-(<i>n</i> -бромфенил)-4,4'-бис-(<i>n</i> -хлорфенил)-хино-X	54	>400
2,2'-бис-(<i>n</i> -хлорфенил)-4,4'-бис-(фенил)-хино-X	63	368—70
2,2'-бис-(<i>n</i> -хлорфенил)-4,4'-бис-(<i>n</i> -фторфенил)-хино-X	71	>400
2,2'-бис-(<i>n</i> -хлорфенил)-4,4'-бис-(<i>n</i> -хлорфенил)-хино-X	69	>400
2,2-бис-(хлорфенил)-4,4'-бис-(<i>n</i> -бромфенил)-хино-X	75	>400
2,2'-бис-(<i>n</i> -хлорфенил)-4,4'-бис-(<i>n</i> -йодфенил)-хино-X	79	>400
2,2'-бис-(<i>n</i> -хлорфенил)-4,4'-бис-(<i>n</i> -нитрофенил)-хино-X	84	>400

X—5,6-хиолин

Таблица 10

Карбонильные производные 5,6-бензохинолина

Соединение	Выход хино- линового осно- вания, %	Температура плавления, °C
2-фенил-Х-4-альдегид	78	131—32
2-(<i>n</i> -хлорфенил)-Х-4-альдегид	67	146—47
2-(<i>m</i> -хлорфенил)-Х-4-альдегид	80	148—49
2-(<i>n</i> -бромфенил)-Х-4-альдегид	58	156—57
2-(<i>n</i> -фторфенил)-Х-4-альдегид	50	135—36
2-(<i>m</i> -фторфенил)-Х-4-альдегид	62	180—82
2-(<i>n</i> -толил)-Х-4-альдегид	76	159—60
2-(<i>o</i> , - <i>n</i> -диметилфенил)-Х-4-альдегид	65	154—55
2-фенил-4-(<i>n</i> -ацетилфенил)-Х	20	204—06
2-(<i>o</i> -оксифенил)-4-(<i>n</i> -ацетилфенил)-Х	30	260—62
2-(<i>m</i> -нитрофенил)-4-(<i>n</i> -ацетилфенил)-Х	20	228—30
2-(<i>n</i> -нитрофенил)-4-(<i>n</i> -ацетилфенил)-Х	25	247—49
2-фенил-4-фенацил-Х	40	201—02

Х—5,6-бензохинолин

Таблица 11

Аминопроизводные 5,6-бензохинолина

Соединение	Выход хино- линового осно- вания, %	Температура плавления, °C
2-(<i>m</i> -аминофенил)-Х	44	218—19
2-(<i>n</i> -аминофенил)-Х	52	218—19
2-(<i>n</i> -диметиламинофенил)-Х	64	142—48
4-(<i>n</i> -диметиламинофенил)-Х	43	237—38
2-(<i>n</i> -аминофенил)-4-метил-Х	58	262—63
2-(<i>m</i> -аминофенил)-4-метил-Х	63	156—58
2-(<i>o</i> -аминофенил)-4-метил-Х	90	197—98
2-(<i>n</i> -аминофенил)-4-фенил-Х	49	192—94
2-(<i>m</i> -аминофенил)-4-фенил-Х	44	247—48
2-(<i>o</i> -аминофенил)-4-фенил-Х	64	145—46
2-фенил-4-(<i>n</i> -аминофенил)-Х	43	188—89
2-фенил-4-(<i>m</i> -аминофенил)-Х	46	185—87
2-(<i>n</i> -диметиламинофенил)-4-фенил-Х	42	180—82
2-(<i>n</i> -диметиламинофенил)-4-(<i>n</i> -толил)-Х	31	196—97
2-(<i>n</i> -диметиламинофенил)-4-(<i>m</i> -нитрофенил)-Х	40	264—65
2-(<i>n</i> -аминофенил)-4-(<i>n</i> -аминофенил)-Х	49	231—32
2-(<i>n</i> -аминофенил)-4-(<i>m</i> -аминофенил)-Х	43	228—30
2-(<i>m</i> -аминофенил)-4-(<i>n</i> -аминофенил)-Х	56	237—38
2-(<i>m</i> -аминофенил)-4-(<i>m</i> -аминофенил)-Х	61	251—52
2-(<i>o</i> -аминофенил)-4-(<i>n</i> -аминофенил)-Х	32	235—36
2-(<i>o</i> -аминофенил)-4-(<i>m</i> -аминофенил)-Х	41	224—25

Предисловие
Номенклатура
Основные моменты
Синтез производных
конденсация
Синтез метилов
Синтез стиролов
Синтез многоатомных
Синтез производных
циклами
Синтез карбонильных
Синтез аминных
ИК- и УФ-спектроскопия
Пути практического
нолина
Литература
Приложение

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
Номенклатура бензохинолинов	5
Основные методы синтеза производных 5,6-бензохинолина	9
Синтез производных 5,6-бензохинолина путем каталитической конденсации азометинов с кетонами	28
Синтез метил- и арилпроизводных 5,6-бензохинолина	44
Синтез стирилпроизводных 5,6-бензохинолина	51
Синтез многоядерных гетероциклических соединений	59
Синтез производных 5,6-бензохинолина с конденсированными циклами	69
Синтез карбонильных производных 5,6-бензохинолина	79
Синтез аминов 5,6-бензохинолинового ряда и их производных	84
ИК- и УФ-спектры производных 5,6-бензохинолина	91
Пути практического использования производных 5,6-бензохи- нолина	99
Литература	114
Приложение	125

Козлов Н. С.

К69 5,6-бензохинолины. Мн., «Наука и техника», 1970.
136 с. с илл. 1000 экз. 62 к.

В работе описываются все существующие в настоящее время основные способы получения 5,6-бензохинолинов и их производных, известные в отечественной и зарубежной литературе. В основном материал книги построен на изложении работ автора по синтезу 5,6-бензохинолиновых оснований. — Библиогр.: с. 114—124 (269 назв.).

2-5-3
123-70

547

Козлов Николай Семенович

5,6-БЕНЗОХИНОЛИНЫ

Издательство «Наука и техника»
Минск, Ленинский проспект, 68

Редактор В. Ревяко
Обложка А. Беспалого
Художественный редактор В. Савченко
Технический редактор А. Максимова
Корректор М. Бренько

Печатается по постановлению РИСО АН
БССР. АТ 03017. Сдано в набор 25/XI-69 г.
Подписано в печать 23/I-70 г. Формат
84×108¹/₃₂. Печ. л. 4,25. Усл. печ. л. 7,2.
Уч.-изд. л. 6,2. Изд. зак. 1021. Тип
зак. 1108. Тираж 1000 экз. Цена 62 коп.
Типография им. Франциска (Георгия) Ско-
рины издательства «Наука и техника» АН
БССР и Госкомитета СМ БССР по печати
Минск, Ленинский проспект, 68

техника», 1970.

ящее время основ-
производных, извест-
основном материал
нтезу 5,6-бензохино-
назв.).

547

енович

ИНЫ

и техника»
проспект, 68

вяко
палого
В. Савченко
Максимова
ренько

овлению РИСО АН
о в набор 25/ХІ-69 г.
23/І-70 г. Формат
25. усл. печ. 7,2
экз. (Георгия) Ско-
100 экз. Цена 62 коп.
и техника» АН
ССР по печати
68

62 к.